



## Онкологія

## Гематологія

## Хіміотерапія



№ 2 (88) 2024 р.  
10 200 примірників\*  
Передплатний індекс 37634



### Конференція

Дитяча онкологія  
й гематологія:  
командна робота  
для збереження  
майбутнього нації

Читайте на сторінці 33



Кандидат медичних наук

Ярослав Шпарик

Новини  
з симпозиуму  
ASCO GI-2024

Читайте на сторінці 28



Кандидат медичних наук

Олексій Зотов

Супровідна терапія  
в онкології

Читайте на сторінці 20



Лікар-хірург-онколог

Олексій Добржанський

Секвенування  
наступного покоління  
у боротьбі з раком:  
інновації в діагностиці  
та лікуванні

Читайте на сторінці 17



Звіт всеукраїнського  
дослідження

Гендерна нерівність  
в українській хірургії

Читайте на сторінці 19

Лінпарза  
олапариб  
таблетки 150 мг

## НОВЕ ПОКАЗАННЯ

## МОЖЛИВІСТЬ ПЕРЕОСМИСЛИТИ

Перший і єдиний PARP-інгібітор, схвалений для пацієнтів  
з раннім HER2-негативним раком грудної залози  
із гермінальними мутаціями генів BRCA<sup>1,2</sup>

Лінпарза показана як монотерапія чи у комбінації з ендокринною терапією для ад'ювантного лікування  
дорослих пацієнтів із гермінальними мутаціями генів BRCA1/2, які мають HER2-негативний рак молочної залози  
на ранній стадії з високим ступенем ризику і раніше отримували неoad'ювантну чи ад'ювантну хіміотерапію<sup>1</sup>

На **42%**  
зниження ризику інвазивного  
рецидиву або смерті  
у порівнянні з плацебо  
BP=0,58; (99,5% ДІ: 0,41-0,82;  
P<0,001)<sup>3</sup>

На **32%**  
зниження ризику смерті у порівнянні  
з плацебо  
Статистично значуще покращення  
загальної виживаності  
BP=0,68; (98,5% ДІ: 0,47-0,97; P=0,009)<sup>4</sup>

BR – відносний ризик; ДІ – довірчий інтервал. \* У пацієнтів із раннім HER2-негативним раком грудної залози з гермінальними мутаціями генів BRCA.

1. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу ЛІНПАРЗА (LYNPARZA), затверджена Наказом МОЗ України №2759 від 30.11.2020. Зміни внесені Наказом МОЗ України № 1946 від 10.11.2023. Реєстраційні посвідчення UA/14747/02/01 та UA/14747/02/02. Термін дії РП з 30.11.2020 до 30.11.2025; 2. Державний експертний центр МОЗ України. «Державний реєстр лікарських засобів України» <http://www.drz.com.ua/>; Останнє звернення 03.01.2024 року; 3. Tutt ANJ et al. Adjuvant olaparib for patients with BRCA1- or BRCA2-mutated breast cancer. N Engl J Med. 2021; 384(25):2394-2405; 4. Tutt ANJ et al. Pre-specified event driven analysis of overall survival (OS) in the OlympiA phase III trial of adjuvant olaparib (OL) in germline BRCA1/2 mutation associated breast cancer. Oral Presentation. Presented at the 2022 ESMO Virtual Plenary Session, 16-18 March 2022.

Коротка інформація щодо медичного застосування препарату ЛІНПАРЗА (олапариб). Склад: діюча речовина: олапариб; 1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить 100 мг або 150 мг олапарibu. Фармакодинаміка: Антинейропластична та імуномодулююча лікарська засоби. Інші антинейропластичні засоби, Олапариб, Код АТХ L01XK01. Фармакокінетичні властивості, Олапариб – це потужний інгібітор ферментів полі(АДФ-рибоза)-полімераз людини (PARP-1, PARP-2 і PARP-3), який пригнічує ріст певних клітинних ліній пухлин in vitro та ріст пухлин in vivo при застосуванні окремо або у комбінації з традиційними лікарськими засобами хіміотерапії або новими гормональними препаратами (НГП). Показання, Рак яєчників, Лінпарза показана як монотерапія для: підтримуючого лікування дорослих пацієнтів з поширеним (III і IV стадії за класифікацією Міжнародної федерації акушерства та гінекології (FIGO)) епітеліальним раком яєчників, фаллопієвих труб або первинним перитонеальним раком високого ступеня злоякісності з мутацією генів BRCA1/2 (гермінальними та/або соматичними), в яких досягнута відповідь (повна або часткова) після завершення першої лінії хіміотерапії із застосуванням препаратів платини; підтримуючого лікування дорослих пацієнтів з чутливим до препаратів платини рецидивуючим епітеліальним раком яєчників, фаллопієвих труб або первинним перитонеальним раком високого ступеня злоякісності, в яких досягнута відповідь (повна або часткова) на хіміотерапію із застосуванням препаратів платини. Лінпарза у комбінації з бевацизумабом показана для: підтримуючого лікування дорослих пацієнтів із поширеним (III і IV стадії за класифікацією Міжнародної федерації акушерства та гінекології (FIGO)) епітеліальним раком яєчників, фаллопієвих труб або первинним перитонеальним раком високого ступеня злоякісності, в яких досягнута відповідь (повна або часткова) на хіміотерапію із застосуванням препаратів платини у комбінації з бевацизумабом та у яких рак пов'язаний з позитивним статусом дефіциту гомологічної рекомбінації (HRD), що виконається мутацією генів BRCA1/2 та/або геномної нестабільністю. Рак молочної залози, Лінпарза показана як монотерапія чи у комбінації з ендокринною терапією для ад'ювантного лікування дорослих пацієнтів із гермінальними мутаціями генів BRCA1/2, які мають HER2-негативний рак молочної залози на ранній стадії з високим ступенем ризику і раніше отримували неoad'ювантну чи ад'ювантну хіміотерапію; засіб монотерапії для лікування дорослих пацієнтів з гермінальними мутаціями генів BRCA1/2, в яких є HER2-негативний місцеворозповсюджений або метастатичний рак молочної залози. Пацієнтам раніше мало проводиться лікування антрациклінами і таксанами у складі (неoad'ювантної терапії або терапії метастатичного уречення, за винятком випадків, коли пацієнти не підходять для такого лікування. У пацієнтів з гормон-рецептор-позитивним раком молочної залози також мало бути прогресування захворювання під час або після проведення імунотерапії ендокринної терапії, або вони повинні вважатися такими, кому не підходить ендокринна терапія. Адекватною підтримуючою терапією. Лінпарза показана як монотерапія для підтримуючого лікування дорослих пацієнтів із гермінальними мутаціями генів BRCA1/2, які мають метастатичну аденокарциному підшлункової залози і у яких хвороба не прогресувала після мінімуму 16 тижнів лікування препаратом платини в межах хіміотерапії першої лінії. Рак передміхурової залози, Лінпарза показана як монотерапія для лікування дорослих пацієнтів із метастатичним кастраційно-резистентним раком передміхурової залози (mCRP) та мутаціями генів BRCA1/2 (гермінальними та/або соматичними), в яких відбулося прогресування після попереднього застосування нового гормонального препарату; у комбінації з абіратероном і преднізоном для лікування дорослих пацієнтів із mCRP, яким клінічно не показано проведення хіміотерапії. Протипоказання. Підвищена чутливість до діючої речовини або будь-якої з допоміжних речовин. Годування груддю в період лікування та протягом 1 місяця після прийому останньої дози. Дивись повну інструкцію для медичного застосування. Побічні реакції. На тлі терапії лікарським засобом Лінпарза спостерігалися побічні реакції легкого або помірного ступеня тяжкості (ступеня 1 або 2 за Загальними критеріями визначення побічних явищ (CTCAE)), які не вимагали припинення застосування. Побічними реакціями, що найчастіше спостерігалися в клінічних дослідженнях у пацієнтів, які отримували монотерапію лікарським засобом Лінпарза (≥ 10%), були нудота, втома/слабкість, анемія, біль у спині, зниження апетиту, головний біль, нейтропенія, діарея, зниження гемоглобіну, лейкопенія, залозорочна залоза та диспепсія. Коли Лінпарза застосовується у комбінації з бевацизумабом для лікування раку яєчників або в комбінації з абіратероном і преднізоном для лікування раку передміхурової залози, профіль безпеки, як правило, узгоджується з профілем безпеки кожного з зазначених лікарських засобів при їх використанні як монотерапії. Дивись повну інструкцію для медичного застосування. Спосіб застосування й доза. Рекомендована доза лікарського засобу Лінпарза при монотерапії або у комбінації з бевацизумабом – 300 мг (дві таблетки по 150 мг) дві рази на добу, що є еквівалентним сумарній добовій дозі 600 мг. Для зменшення дози можна приймати таблетки по 100 мг. Дивись повну інструкцію для медичного застосування. Взаємодія з іншими лікарськими засобами. Доза, рекомендована для застосування лікарського засобу Лінпарза як засобу монотерапії, не підходить для застосування в комбінації з мілосупресивними протипухлинними лікарськими засобами. Дивись повну інструкцію для медичного застосування. Для отримання детальної інформації перед призначенням необхідно ознайомитися з повною інструкцією для медичного застосування лікарського засобу. Категорія відпуску. За рецептом. Упаковка. По 8 таблеток, вкритих плівковою оболонкою, в блистері; по 7 блистерів в картонній коробці. Реєстраційні посвідчення UA/14747/02/01 та UA/14747/02/02. Термін дії РП з 30.11.2020 по 30.11.2025. Ця інформація для лікарів. Призначена тільки для поширення на семінарах, конференціях, симпозиумах із медичної тематики, а також для розміщення у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ і лікарів. Якщо у Вас, у Вашого пацієнта, родича було відмічено виникнення побічної реакції чи випадок відсутності ефекту на будь-якій з продуктів компанії Астразенка, будь ласка, повідомте про це в ТОВ «Астразенка Україна» одним із наведених нижче способів. Це можливо за телефоном: +38 044 39152 82 (запросити відповідальний за фармаконадгляд) або електронною поштою PatientSafety.Ukraine@astrazeneca.com. Також, Ви можете повідомити нам дану інформацію за посиланням: <https://contactmedical.astrazeneca.com/content/astazeneca-champion/ua/uk/amp-form.html> (вибрати мову та опцію «виповнити про побічну реакцію»). Запит, що стосується медичної інформації, направляйте будь ласка, за адресою <https://contactmedical.astrazeneca.com/content/astazeneca-champion/ua/uk/amp-form.html> (вибрати опцію «запит медичної інформації»). Також, запит можна відправити електронною поштою: [Ukraine-MedInfo@astrazeneca.com](mailto:Ukraine-MedInfo@astrazeneca.com). Текст складено згідно з інструкцією для медичного застосування лікарського засобу Лінпарза, затвердженою Наказом МОЗ України №2759 від 30.11.2020 зі змінами згідно Наказу МОЗ України № 1946 від 10.11.2023. ЛІНПАРЗА – торговельна марка, власність компанії Астразенка. © AstraZeneca. 2024.

За повною інформацією звертайтеся до ТОВ «Астразенка Україна», 04050, м. Київ, вул. Сім'ї Прахових, 54-5 поверх, тел.: +38 044 391 52 82, факс: +38 044 391 52 81.



ТАГРІССО РОЗСУВАЄ МЕЖІ МОЖЛИВОГО,  
ДЕМОНСТРУЮЧИ БЕЗПРЕЦЕДЕНТНІ РЕЗУЛЬТАТИ  
ЛІКУВАННЯ ЯК ПІЗНІХ, ТАК І РАННІХ СТАДІЙ НДРЛ



# ТАГРІССО — перший ТКІ EGFR,

що продемонстрував зниження ризику рецидиву чи смерті **на 80%**  
у пацієнтів із НДРЛ (стадія ІВ/ІІ/ІІІА) з мутацією у гені EGFR  
після повної резекції пухлини порівняно з плацебо

(BP = 0,20 [99, 12% ДІ: 0, 140, 30]; P < 0,001)

НДРЛ – недрібноклітинний рак легень. EGFR – рецептор епідермального фактора росту; ВБП – виживаність без прогресування; ЗВ – загальна виживаність.

1. Інструкція для медичного застосування препарату ТАГРІССО (осимертиніб), затвердженої Наказом МОЗ України №673 від 22.04.2022. Реєстраційне посвідчення № UA/16232/01/01, № UA/16232/01/02, термін дії з 22.04.2022 по 22.04.2027. 2. Soria J-C, Ohe Y, Vansteenkiste J, et al; FLAURA Investigators. Osimertinib in untreated EGFR-mutated advanced non-small-cell lung cancer. N Engl J Med. 2018;378(2):113-125. 3. Suresh S, Ramalingam, et al, Overall Survival with Osimertinib in Untreated, EGFR-Mutated Advanced NSCLC. N Engl J Med 2020; 382:41-50

#### Коротка інформація щодо медичного застосування препарату ТАГРІССО (осимертиніб) 40, 80 мг.

Склад: діюча речовина: osimertinib; 1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить: 40 мг або 80 мг осимертинібу. Фармакотерапевтична група: Антинеопластичні засоби. Інгібітори протеїнкінази. Показання. Тагриссо як монотерапію застосовують: 1) як ад'ювантну терапію після повної резекції пухлини у дорослих пацієнтів зі стадією ІВ-ІІІА недрібноклітинного раку легень (НДКРЛ), що має мутації рецептора епідермального фактора росту (EGFR): делеції в екзоні 19 або заміну (L858R) в екзоні 21; 2) як терапію першої лінії місцево поширеного або метастатичного НДКРЛ з активуючими мутаціями EGFR у дорослих пацієнтів; 3) для лікування місцево поширеного або метастатичного НДКРЛ з позитивним статусом мутації T790M EGFR у дорослих пацієнтів. Протипоказання. Підвищена чутливість до діючої речовини або до будь-якої з допоміжних речовин. Не слід застосовувати разом з препаратом Тагриссо звіробій. Тагриссо не слід застосовувати під час вагітності, за винятком випадків, коли клінічний стан жінки вимагає лікування саме осимертинібом. Годування груддю слід припинити під час лікування лікарським засобом Тагриссо. Побічні реакції. Більшість побічних реакцій відповідали критеріям 1 або 2 ступеня тяжкості. Найбільш частими побічними реакціями (ПР) були діарея (47%), висип (45%), пароніхія (33%), сухість шкіри (32%) та стоматит (24%). Побічні реакції 3 та 4 ступенів тяжкості в цих дослідженнях становили 10% та 0,1% відповідно. У пацієнтів, які приймали лікарський засіб Тагриссо у дозі 80 мг на добу, зменшення дози внаслідок ПР було потрібне 3,4% пацієнтів. Випадки відміни лікарського засобу внаслідок побічної реакції становили 4,8%. Окремими ПР, які вимагають уваги, в дослідженнях були інтерстиціальна хвороба легень (частота виникнення 1,6% серед пацієнтів азіатського походження, та 2,5% у пацієнтів іншого (не азіатського) походження). У більшості випадків після перерви у лікуванні було досягнуто поліпшення стану або одужання. Детальний опис побічних реакцій наведено у повній інструкції для медичного застосування препарату. Спосіб застосування та дози. Рекомендована доза становить 80 мг осимертинібу один раз на добу. Пацієнти мають отримувати лікування в ад'ювантному режимі до рецидиву захворювання або розвитку неприйнятної токсичності. Тривалість лікування більше 3 років не вивчалася. Пацієнти з місцево поширеним або метастатичним раком легень мають отримувати лікування до прогресування захворювання або розвитку неприйнятної токсичності. Побічні реакції. Зниження апетиту, діарея, висип, свербіж, пароніхія, зменшення кількості лейкоцитів, лімфоцитів, тромбоцитів та нейтрофілів. Повна інформація щодо можливих небажаних явищ при застосуванні препарату Тагриссо див. в Інструкції для медичного застосування. Взаємодія з іншими лікарськими засобами. Потужні індуктори CYP3A4 можуть знижувати вплив осимертинібу. Для отримання більш детальної інформації перед призначенням слід ознайомитись з повною інструкцією для медичного застосування лікарського засобу. Категорія відпуску. За рецептом. Упаковка. По 10 таблеток у блистері; по 3 блистери у картонній коробці. Реєстраційні посвідчення UA/16232/01, UA/16232/02, термін дії з 22.04.2022 по 22.04.2027. Текст складено відповідно до Інструкції для медичного застосування препарату ТАГРІССО, затвердженої Наказом МОЗ України №673 від 22.04.2022. Ця інформація для лікарів. Призначена тільки для поширення на семінарах, конференціях, симпозиумах із медичної тематики, а також для розміщення у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ і лікарів. Якщо у Вас, у Вашого пацієнта, родича було відмічено виникнення побічної реакції чи випадок відсутності ефекту на будь-який з продуктів компанії АстраЗенека, будь ласка, повідомте про це в ТОВ «АстраЗенека Україна» одним із наведених нижче способів. Це можливо за телефоном: +38 044 39152 82 (запросити відповідального за фармаконагляд) або електронною поштою PatientSafety.Ukraine@astrazeneca.com. Також, ви можете повідомити нам дану інформацію за посиланням: <https://contactazmedical.astrazeneca.com/content/astrazeneca-champion/ua/uk/amp-form.html> (виберіть мову та опцію «повідомити про побічну реакцію»). Запити, що стосуються медичної інформації, направляйте, будь ласка, за адресою <https://contactazmedical.astrazeneca.com/content/astrazeneca-champion/ua/uk/amp-form.html> (виберіть опцію «запит медичної інформації»). Також, запит можна відправити електронною поштою: [Ukraine-Medinfo@astrazeneca.com](mailto:Ukraine-Medinfo@astrazeneca.com)

Тагриссо – торгова марка, власність компанії АстраЗенека.

© AstraZeneca 2017–2022

За повною інформацією звертайтеся до ТОВ «АстраЗенека Україна»:

01033, м. Київ, вул. Сім'ї Прахових, 54, тел. +38 044 391 52 82, факс +38 044 391 52 81.

AstraZeneca

# Мультидисциплінарний підхід до ведення пацієнтів з недрібноклітинним раком легені: бачення експертів

**Актуальність мультидисциплінарного підходу до ведення пацієнтів з недрібноклітинним раком легені (НДРЛ) зумовлена високою захворюваністю та смертністю від цієї патології, складністю діагностики та стадіювання, необхідністю персоналізованого вибору тактики лікування та швидким створенням нових терапевтичних опцій. Мультидисциплінарна комісія (МДК) є ключовим елементом сучасної онкологічної допомоги, яка дозволяє забезпечити координацію дій фахівців різних спеціальностей, впровадження сучасних методів діагностики й лікування та розробку персоналізованого плану ведення кожного пацієнта з урахуванням його індивідуальних особливостей і побажань. У рамках науково-практичної конференції «Місце та роль мультидисциплінарного онкологічного консилиуму у визначенні тактики ведення пацієнта з недрібноклітинним раком легені», яка відбулася 29 лютого, провідні експерти галузі онкології обговорили значення мультидисциплінарного підходу в прийнятті клінічних рішень, організації роботи онкологічних консилиумів і впровадженні сучасних методів персоналізованої терапії.**



**Олександр Анатолійович Суховерша, доктор медичних наук, онкоторакальний хірург Міської клінічної лікарні № 4 м. Дніпро** представив доповідь «Молекулярна терапія раку легень. Оптимізм клінічних досліджень і реалії клінічної практики. Місце МДК у визначенні тактики лікування пацієнтів з раком легені».

— Залучення МДК при веденні пацієнтів онкологічного профілю є важливою складовою ефективною стратегією керування онкологічною патологією, яка широко використовується у світі. Мультидисциплінарний підхід — основа прийняття рішень щодо діагностики та лікування онкологічних пацієнтів за міжнародними рекомендаціями (Національної онкологічної мережі США — NCCN, Європейського респіраторного товариства, Європейського товариства медичної онкології, Європейського товариства торакальних хірургів), локальними протоколами, доказовими джерелами медичної інформації відповідно до досвіду учасників консилиуму. До складу МДК зазвичай входять онкологи, хірурги, радіологи, патоморфологи й інші фахівці. Ця команда працює разом протягом багатьох років, що дозволяє їм ефективно реагувати на нові тенденції в онкології та приймати оптимальні для кожного пацієнта рішення. МДК дозволяє персоналізувати лікування, враховуючи індивідуальні особливості пацієнта, такі як молекулярний профіль пухлини, загальний стан здоров'я, супутні захворювання та побажання пацієнта. Цей підхід особливо важливий у контексті молекулярної терапії раку легені, яка базується на ідентифікації специфічних молекулярних мішеней і використанні таргетних препаратів.

Розвиток медичної науки та постійне збільшення обсягу наукової інформації зумовили необхідність у медицині, заснованій на доказах. Основними причинами виникнення цієї потреби стали постійне збільшення кількості наукових публікацій і клінічних досліджень, результати яких подекуди виявляються контраверсійними або прямо протилежними; необхідність аналізу, систематизації й узагальнення наукової інформації для впровадження нових методів і засобів лікування у клінічну практику, а також зростання витрат на систему охорони здоров'я та обмеженість ресурсів на тлі впровадження нових технологій і засобів лікування. Тож сучасним трендом доказової медицини стало впровадження принципів оптимізації якості надання медичної допомоги з погляду ефективності та вартості.

Сучасні наукові досягнення в поєднанні з клінічним досвідом дають можливість вибрати найкраще медичне рішення для конкретного пацієнта. Головними об'єктами доказової медицини є стандарти лікування, відображені в клінічних рекомендаціях. Водночас суб'єктивний статус лікаря дозволяє певним чином порушувати стандарти щодо конкретної клінічної ситуації, беручи до уваги постійне оновлення наукових даних. Результати клінічних досліджень не завжди враховують індивідуальні особливості пацієнтів та не завжди здатні допомогти лікарю в конкретному клінічному випадку. Тому залучення МДК у формування програми лікування пацієнтів є критично важливим для отримання успішних результатів. МДК дозволяє максимально врахувати всі аспекти діагностики та лікування онкологічного захворювання, в тому числі алгоритм прийняття клінічних рішень із позиції доказової медицини, забезпечити міждисциплінарну координацію та комунікацію, а також розробити персоналізований план лікування для кожного пацієнта.

Як зазначалося вище, одним із ключових джерел доказів у доказовій медицині є наукові публікації. Проте позитивні результати клінічних досліджень публікуються частіше, ніж негативні. Це може призвести до зміщення фокусу

уваги в бік позитивних результатів і спотворення отриманих доказів. Крім того, результати клінічних досліджень, які проводяться за підтримки фармацевтичних компаній, з більшою ймовірністю будуть опубліковані для подальшого застосування досліджуваного лікарського засобу або пристрою в рутинній медичній практиці. Цей фактор також може впливати на достовірність отриманих доказів.

Широке використання достовірних наукових доказів, одержаних у якісних рандомізованих клінічних дослідженнях (РКД), може призвести до стандартизації лікувальних підходів без урахування індивідуальних потреб і цінностей пацієнтів. Тому залучення пацієнтів до процесу прийняття рішень має важливе значення для формування нових принципів лікування, що передбачає спільну роботу пацієнта з клінічними спеціалістами, спрямовану на оцінку й вибір найкращих варіантів лікування та налагодження зворотного зв'язку щодо отриманих результатів. Такий підхід дозволяє встановити довірливі відносини та залучити пацієнта до процесу прийняття рішень щодо лікування.

Рак легені до 1990-х років розглядався як одне захворювання, доки не було виявлено різноманітність окремих гістологічних і молекулярних підтипів. Сьогодні відомо, що НДРЛ є гетерогенним захворюванням, яке включає різні гістологічні та молекулярні підтипи. Саме гетерогенність має важливе значення для вибору оптимальної тактики лікування та формування вибірки пацієнтів для участі в РКД. Це складний процес, оскільки лише невелика частка пацієнтів повністю відповідає стандартним критеріям РКД. Основними причинами виключення пацієнтів є:

- недостатня кількість біопсійного матеріалу;
- низький функціональний статус за шкалою ECOG;
- наявність і вираженість коморбідної патології;
- паранеопластичні симптоми;
- метастази в головному мозку;
- лабораторні порушення;
- невідповідність загального стану хворого критеріям включення у дослідження;
- відмова пацієнта від участі в РКД.

РКД і дослідження клінічної практики (RWE) є двома основними типами досліджень, які використовуються для оцінювання ефективності та безпеки медичних втручань. Незважаючи на те що обидва типи досліджень мають на меті покращення якості медичної допомоги, між ними є суттєві відмінності. Дослідження RWE, які проводяться кооперативними незалежними групами (що зазвичай не спонсоруються фармбізнесом), значно рідше бувають Practice Changing (тобто «проривними»), які відразу змінюють клінічну практику), а мають насамперед науковий характер.

Незважаючи на відмінності, РКД та RWE доповнюють одне одного в процесі оцінювання медичних втручань. РКД забезпечують високий рівень доказовості щодо ефективності та безпеки лікування в ідеальних умовах, тоді як RWE дозволяють оцінити ефективність і безпеку в повсякденній практиці з урахуванням гетерогенності популяції пацієнтів і супутніх факторів. Важливо зазначити, що результати РКД не завжди можуть бути екстрапольовані на загальну популяцію пацієнтів через строгі критерії відбору та контрольовані умови проведення досліджень. RWE, в свою чергу, можуть надавати інформацію про ефективність і безпеку лікування в умовах клінічної практики, але мають обмеження щодо контролю за потенційними конфаундерами й упередженістю.

Осимертиніб є незворотним інгібітором тирозинкінази (TKI) рецептора епідермального фактора росту (EGFR) третього покоління, який продемонстрував високу ефективність у лікуванні пацієнтів з НДРЛ, що мають мутації EGFR. Позаяк результати РКД не завжди можуть бути екстрапольовані на загальну популяцію пацієнтів через згадані вище причини, то RWE відіграють важливу роль в оцінюванні

ефективності осимертинібу в рутинній клінічній практиці. Наприклад, дослідження POTENT та THASSOS є прикладами RWE, в яких оцінювали ефективність осимертинібу в ад'ювантній терапії пацієнтів з резектабельним НДРЛ та мутаціями EGFR. У дослідженні POTENT виживаність без прогресування (ВБП) через 2 роки становила 84,6; 53,9 і 35,9% для стадій ІВ, ІІ і ІІІ відповідно, що узгоджується з даними РКД ADAURA, підтверджуючи ефективність осимертинібу в клінічній практиці. У глобальному відкритому багаточетровому дослідженні ІІІ фази ASTRIS оцінювали ефективність осимертинібу як другої лінії терапії у пацієнтів з поширеним/метастатичним НДРЛ і наявністю мутації EGFR T790M після прогресування на фоні терапії TKI EGFR. Дослідження включало 3015 пацієнтів з різних країн, медіана ВБП становила 11,1 місяця, що зрівняне з результатами РКД AURA3, де медіана ВБП склала 10,1 місяця.

Таким чином, МДК є ключовим елементом сучасної стратегії лікування НДРЛ, який дозволяє інтегрувати результати РКД та RWE, оскільки саме поєднання результатів є основою для формування оптимальних програм лікування та персоналізованого підходу до терапії, в тому числі НДРЛ. Для оптимізації роботи МДК у контексті лікування НДРЛ необхідно забезпечити доступність і своєчасність проведення молекулярно-генетичного тестування, стандартизувати протоколи діагностики та лікування, а також впроваджувати мультидисциплінарний підхід на всіх етапах надання медичної допомоги.



Про роль торакального хірурга у визначенні тактики мультидисциплінарного лікування пацієнта з НДРЛ розповів **Володимир Олександрович Войтко, керівник центру торакальної онкохірургії Клінічної лікарні «Феофанія» ДУС (м. Київ)**.

— Торакальний хірург є ключовим учасником МДК у визначенні тактики лікування пацієнтів з НДРЛ.

Незважаючи на те що роль хірурга часто розглядається лише в контексті радикального оперативного втручання, його експертиза та участь в МДК є важливими на всіх етапах ведення пацієнта. Торакальні хірурги забезпечують:

- надання патологоанатому зразків тканин пухлини та лімфатичних вузлів, отриманих під час операції, біопсії;
- визначення, чи є пухлина легені резектабельною (стадіювання, інвазивна діагностика, функціональна оцінка);
- виконання хірургічного втручання з метою повної резекції.

Торакальний хірург відіграє ключову роль у визначенні резектабельності пухлини та виборі оптимального обсягу втручання. Наприклад, під час операції торакальний хірург здійснює інтраопераційну оцінку поширеності пухлинного процесу та стану регіонарних лімфатичних вузлів. Він може виконувати інтраопераційне гістологічне дослідження країв резекції бронхів, паренхіми легені та лімфатичних вузлів для визначення радикальності операції та необхідності корекції плану лікування.

Незважаючи на проведення радикального хірургічного лікування й ад'ювантній терапії, частота рецидивів після резекції НДРЛ залишається високою на всіх стадіях захворювання. Частота рецидивів після резекції НДРЛ залежить від патологічної стадії захворювання та коливається в межах 30-77%. За даними досліджень, частота рецидивів або смерті у пацієнтів із резектабельним НДРЛ ІВ стадії становить 45%, ІІ стадії — 62%, а ІІІ стадії — 76%. Слід зазначити, що пацієнти після повної резекції також могли отримувати ад'ювантну хімотерапію та/або променеву терапію. У зв'язку з цим ідентифікація факторів ризику розвитку рецидиву є важливим завданням для оптимізації тактики лікування та покращення його результатів. До загальних факторів ризику розвитку рецидиву після хірургічного лікування резектабельного НДРЛ належать статус куріння, стадія захворювання, розмір пухлини, ураження лімфатичних вузлів, лімфосудинна інвазія, мінімальна залишкова хвороба (MRD) після хірургічного втручання та ін. Крім того, приховані мікрометастатичні ракові клітини, які не виявляються при діагностичній візуалізації, можуть бути вже наявні на момент проведення хірургічного втручання, що також підвищує ризик розвитку рецидиву.

Продовження на стор. 4.

# Мультидисциплінарний підхід до ведення пацієнтів з недрібноклітинним раком легені: бачення експертів

Продовження. Початок на стор. 3.

Отже, адекватний обсяг хірургічного втручання та контроль його результатів мають вирішальне значення для визначення подальшої тактики лікування пацієнтів з НДРЛ. Результати дослідження ADAURA продемонстрували перевагу застосування осимертинібу в ад'ювантній терапії пацієнтів з НДРЛ та мутаціями *EGFR* після радикального хірургічного лікування. Покращення загальної виживаності спостерігалося на всіх стадіях захворювання, що підкреслює важливість персоналізованого підходу до призначення ад'ювантної терапії з урахуванням молекулярно-генетичних особливостей пухлини.

Крім того, важливим компонентом комплексного лікування пацієнтів з НДРЛ є післяопераційне спостереження, яке дозволяє своєчасно виявити рецидив захворювання та призначити відповідну терапію. Торакальний хірург відіграє ключову роль у цьому процесі, оскільки володіє інформацією про особливості виконаної операції, такі як наявність залишкової пухлинної тканини, гемостатичних матеріалів або інші інтраопераційні знахідки. Згідно з рекомендаціями NCCN, частота та методи післяопераційного спостереження залежать від стадії захворювання:

- I-II стадія: комп'ютерна томографія (КТ) органів грудної клітки ± контрастування через кожні 6 місяців протягом 2-3 років, потім щорічно;
- III стадія: КТ органів грудної клітки з контрастуванням через кожні 3-6 місяців протягом 3 років, далі кожні 6 місяців протягом 2 років, потім щорічно.

Підсумовуючи, важливо зазначити, що торакальний хірург відіграє ключову роль у комплексному лікуванні пацієнтів з НДРЛ на всіх етапах — від діагностики та стадіювання до хірургічного лікування, післяопераційного спостереження та визначення тактики ад'ювантної терапії. Участь торакального хірурга в МДК дозволяє оптимізувати тактику лікування та покращити його результати.



**Ірина Олегівна Буріна, лікар-радіолог Клінічної лікарні «Феофанія» ДУС (м. Київ)** поділилися досвідом організації роботи МДК у Клінічній лікарні «Феофанія».

— МДК є світовим стандартом при лікуванні онкологічних пацієнтів. Його основною метою є вибудовування найкращої тактики для пацієнта, розроблення стандартизованих протоколів лікування та створення освітньої платформи для медичних фахівців. З 2019 року в клінічній лікарні «Феофанія» МДК стала обов'язковою для всіх онкологічних пацієнтів. Процес починається з направлення від лікуючого лікаря, яке потрапляє до координатора. Координатор обробляє направлення, формує список пацієнтів і відправляє його учасникам МДК. Під час засідання МДК відбувається розбір кожного клінічного випадку та формулювання висновку, який потім доводиться до відома пацієнта. Важливо підкреслити, що МДК проводиться для всіх онкологічних пацієнтів, незалежно від складності випадку. Це дозволяє виявити особливості, які можуть бути не очевидними на перший погляд, та скоригувати діагноз і лікування.

Обов'язковими учасниками МДК є онколог/хіміотерапевт, променевої терапії, радіолог/діагност, патолог, профільний онкохірург, представник адміністрації та координатор МДК. Залежно від субспеціальності та клінічного завдання залучаються додаткові фахівці онкологічного та неонкологічного профілю. Координатор відіграє ключову роль у забезпеченні безперервності роботи МДК. Він обробляє направлення, формує порядок денний, запрошує колег та оформлює висновки. У Клінічній лікарні «Феофанія» координаторами є лікарі-діагности та променевої терапії.

Для забезпечення ефективної роботи МДК необхідно дотримуватися певного алгоритму подання пацієнтів на розгляд консилиуму та враховувати фактори, що впливають на його результативність. Процес подання пацієнта на розгляд МДК складається з таких кроків:

- **крок 1: перевірка необхідних документів перед формуванням направлення.** Це дозволяє переконатися, що всі необхідні дані про пацієнта та його захворювання будуть доступні для учасників консилиуму;
- **крок 2: формування направлення відповідно до встановленої форми.** Правильне та повне заповнення направлення є важливою умовою для ефективного розгляду випадку на МДК;

- **крок 3: завантаження результатів діагностичних досліджень** (дисків з даними КТ, магнітно-резонансної, пози-тронно-емісійної комп'ютерної томографії тощо) у відповідну інформаційну систему. Наявність актуальних діагностичних даних необхідна для прийняття обґрунтованих рішень щодо тактики лікування;

- **крок 4: отримання запрошення на МДК на електронну пошту із зазначенням дати проведення консилиуму.** Це дозволяє лікуючому лікарю та іншим учасникам МДК ефективно планувати свій робочий час і забезпечує своєчасність розгляду випадку.

Ефективність роботи МДК залежить від низки факторів, серед яких:

- 1) розклад: регулярність і передбачуваність проведення засідань МДК;
- 2) підготовка: наявність усіх необхідних даних про пацієнта та його захворювання, попереднє ознайомлення учасників з інформацією;
- 3) дисципліна й обставини: дотримання регламенту, уникнення відволікаючих факторів під час проведення МДК;
- 4) присутність: забезпечення участі всіх необхідних фахівців у роботі МДК;
- 5) присутність пацієнта: залучення пацієнта до обговорення та прийняття рішень щодо лікування з урахуванням його побажань і пріоритетів;
- 6) адміністративна підтримка: забезпечення організаційних і технічних умов для роботи МДК, ведення документації;
- 7) стратифікація кейсів: розподіл випадків за складністю та пріоритетністю для оптимізації роботи МДК.

Таким чином, досвід організації роботи МДК у Клінічній лікарні «Феофанія» демонструє важливість мультидисциплінарного підходу в лікуванні онкологічних пацієнтів. Ключовими факторами успішної роботи МДК є регулярність проведення засідань, ретельна підготовка, доступність радіологічних даних та активна участь усіх членів команди. Досвід Клінічної лікарні «Феофанія» може бути корисним для інших медичних закладів, які прагнуть впровадити або вдосконалити роботу МДК.



**Ольга Володимирівна Кузнецова, кандидат медичних наук, клінічний онколог, хіміотерапевт, доцент кафедри променевої діагностики, терапії та онкології Одеського національного медичного університету** висвітлює реальність клінічної практики в терапії пацієнтів з НДРЛ.

— НДРЛ — одна з найпоширеніших форм раку в Україні. Щорічно діагностуються понад 10 тисяч випадків НДРЛ, з яких близько 75% виявляються на III або IV стадії. Причинами пізньої діагностики є неознаність лікарів первинної ланки та відсутність централізованої структури надання допомоги пацієнтам з раком легені.

Незважаючи на впровадження молекулярно-генетичного та імуногістохімічного досліджень, що дають змогу проводити персоналізовану терапію, охоплення спеціальним лікуванням становить лише 43,3%. Причинами цього є пізні звернення пацієнтів, відсутність онкоторакальних хірургів у деяких центрах, неможливість виконання розширених операцій через нестачу суміжних фахівців, відсутність необхідного обладнання для діагностики та формалізм у роботі МДК.

## Клінічний випадок 1

Пацієнт К., 85 років. 30.11.2021 у торакальному відділенні Одеського військово-медичного клінічного центру південного регіону була виконана операція: атипична резекція С2 правої легені з утворенням. Імуногістохімічне дослідження від 17.01.2022: помірно диференційована G2 аденокарцинома легені ацинарної будови, ALK- та PD-L1-негативна. Молекулярне дослідження від 18.01.2022: виявлено мутацію гена *EGFR* в 21 екзоні, тому така пухлина є чутливою до інгібіторів *EGFR*.

Діагноз: G2 аденокарцинома правої легені *EGFR+*, стан після хірургічного лікування (30.11.2021), *prolongatio morbi* в зоні резекції легені, mts Th8, Th10, Th11, ребра, L2, L3 (09.2023). Клінічна група II.

У післяопераційний період спеціальне протипухлинне лікування не отримував з особистих міркувань.

У вересні 2023 року виявлено прогресування в зоні резекції верхньої частки правої легені, множинне остеобластичне ураження кісток. Призначено терапію осимертинібом. Незважаючи на відсутність вираженого регресування, вдалося досягти стабілізації процесу протягом 6 місяців з покращенням якості життя пацієнта.

За сучасними даними, після проведення хірургічного лікування (з ад'ювантною хіміотерапією та променевою терапією або без неї) близько 40-50% пацієнтів з резектабельним НДРЛ не мають рецидиву захворювання, тоді як у 50-60% розвивається локальний чи віддалений рецидив протягом найближчих 2-5 років. Ключовими причинами цього є відмова пацієнта від лікування (12,6%), наявність коморбідної патології (24,0%), ускладнення після операції (8,4%) та низький функціональний статус (7,0%). Крім того, приблизно від однієї третини до половини пацієнтів, які розпочали ад'ювантну хіміотерапію, не завершують заплановану кількість циклів [4]. Це може бути пов'язано з токсичністю лікування, погіршенням загального стану пацієнта або іншими факторами. Неповне проведення ад'ювантної хіміотерапії може знижувати її ефективність та негативно впливати на віддалені результати лікування.

У дослідженні ADAURA продемонстровано користь застосування осимертинібу в ад'ювантній терапії пацієнтів з НДРЛ і мутаціями *EGFR* після радикального хірургічного втручання. Перевага у загальній виживаності спостерігалась на всіх стадіях захворювання з найбільш вираженим ефектом у пацієнтів з IIIA стадією (відносний ризик 0,37; 95% довірчий інтервал 0,20-0,64). Ці дані свідчать про перспективність застосування таргетної терапії в ад'ювантному режимі для покращення прогнозу пацієнтів з НДРЛ і драйверними мутаціями.

## Клінічний випадок 2

Пацієнтка Б., 69 років. 06.04.2021 у торакальному відділенні Одеської обласної клінічної лікарні була виконана операція: відеоторакоскопія, клиноподібна резекція нижньої частки лівої легені, біопсія парієтальної плеври.

Патогістологічний висновок від 07.04.2021: G2 аденокарцинома з пухлинними емболами в судинах. Результат імуногістохімічного дослідження від 22.04.2021: аденокарцинома легені ацинарної та мікропапілярної будови, PD-L1-позитивна, мікросателітно стабільна, ALK-негативна.

Діагноз: аденокарцинома лівої легені pT4NxM1G2 (*EGFR+*, ALK-, PD-L1-позитивна), IV стадія, mts VI, VII, VIII ребра, C1- C6, Th8, Th9, Th10, стан після паліативного хірургічного лікування (06.04.2021), паліативної променевої терапії на mts кістки (09-10.2021). Клінічна група II.

Консультувана клінічним онкологом альтернативної клініки, рекомендовано проведення курсів поліхіміотерапії за протоколом паклітаксел/карбоплатин. Проведена паліативна променева терапія на mts кістки скелета, сумарна вогнищева доза 30 Гр. За результатами розгляду МДК рекомендована таргетна терапія осимертинібом, на фоні якої досягнуто повне регресування первинної пухлини та метастазів у кістках протягом 3 років з покращенням якості життя.

Вибір оптимальної тактики лікування пацієнтів з поширеним НДРЛ є складним завданням, що вимагає врахування молекулярного профілю пухлини та індивідуальних особливостей пацієнта. Зокрема, визначення мутацій у генах *EGFR*, *ALK*, *ROS1*, *BRAF* та *NTRK*, а також оцінювання експресії PD-L1 є ключовими факторами, що впливають на вибір тактики першої лінії терапії. Відповідно до рекомендацій, наявність делеції в 19 екзоні гена *EGFR* є показанням до призначення ТКІ *EGFR*, зокрема осимертинібу, у першій лінії терапії. Препарат вискоєфективний у пацієнтів з НДРЛ і мутаціями *EGFR*, забезпечує тривалий контроль над захворюванням та покращення якості життя.

Отже, МДК є необхідним елементом у веденні пацієнтів з НДРЛ, який дозволяє призначити найефективніше лікування з урахуванням індивідуальних особливостей пацієнта та надавати альтернативні варіанти терапії. Необхідно модернізувати роботу консилиумів, забезпечити дискусію щодо кожного випадку та не відмовляти в лікуванні пацієнтам похилого віку. Своєчасне звернення пацієнтів до онколога та представлення їх на МДК дозволяє досягти кращих результатів лікування та поліпшити якість життя хворих на НДРЛ.

Підготувала **Анна Сочнева**





# Всесвітній день гемофілії: підвищення обізнаності та покращення доступу до медичної допомоги



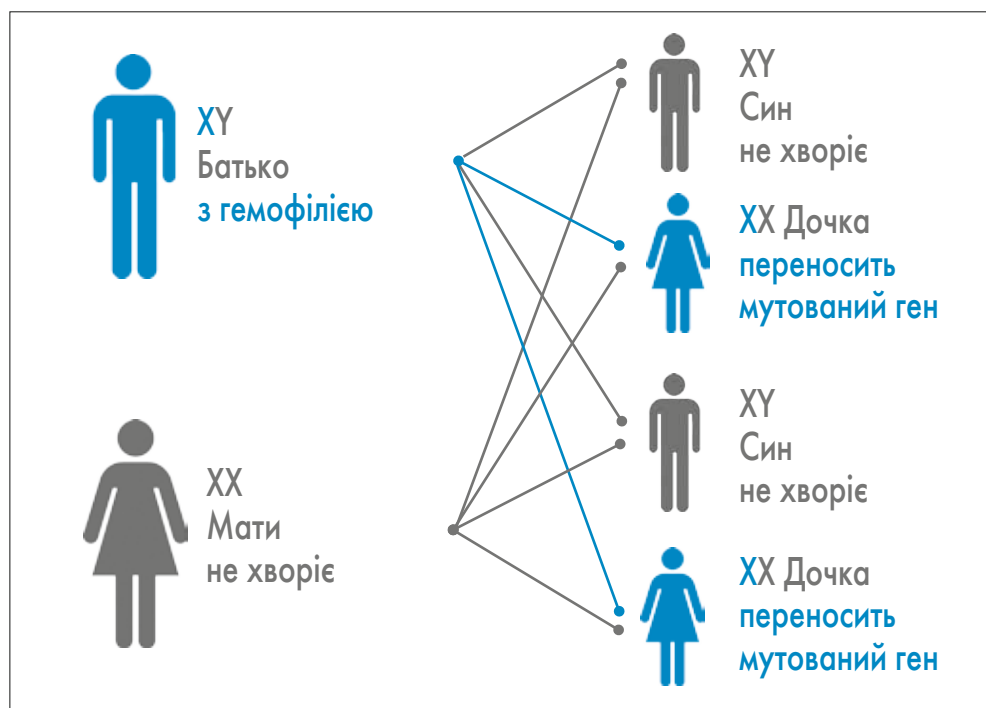
Щорічно 17 квітня відзначається Всесвітній день гемофілії (World Hemophilia Day – WHD), метою якого є підвищення обізнаності про гемофілію, хворобу фон Віллебранда та інші спадкові порушення згортання крові. Ця подія, започаткована Всесвітньою федерацією гемофілії (World Federation of Hemophilia, WFH) у 1989 році, об'єднує суспільство для покращення діагностики, лікування та підтримки мільйонів людей з гемофілією у всьому світі.

Тема WHD 2024 року – «Рівний доступ для всіх: визнання всіх порушень згортання крові». Це відображає бачення WFH «Лікування для всіх», яке полягає у створенні світу, де всі люди зі спадковими порушеннями згортання крові мають доступ до медичної допомоги, незалежно від типу порушення, статі, віку чи місця проживання. Це бачення підкреслює важливість рівності й інклюзивності в наданні медичної допомоги.



Гемофілія – орфанне генетичне захворювання, яке характеризується порушенням процесу коагуляції внаслідок дефіциту або дисфункції одного чи декількох факторів згортання крові. Найчастіше гемофілія є результатом мутацій у генах, локалізованих на X-хромосомі, що зумовлює переважне ураження осіб чоловічої статі, тоді як жінки є гетерозиготними носіями патологічного алеля.

Традиційно розрізняють два типи гемофілії: гемофілію А, спричинену дефіцитом фактора VIII (найпоширеніша форма) та гемофілію В, зумовлену дефіцитом фактора IX. Окрім спадкових форм, виділяють також набуту гемофілію, яка розвивається внаслідок утворення аутоантитіл до факторів згортання крові, найчастіше до фактора VIII. Набута гемофілія може бути асоційована з вагітністю, аутоімунними захворюваннями, онкологічними процесами та розсіяним склерозом.



Клінічна картина гемофілії характеризується значною гетерогенністю і залежить від ступеня дефіциту факторів згортання крові. При помірному дефіциті кровотечі виникають переважно після хірургічних втручань або травм, тоді як глибокий дефіцит асоціюється з високим ризиком спонтанних кровотеч і внутрішніх крововиливів.

Залежно від рівня активності дефіцитного фактора у плазмі крові виділяють три форми тяжкості гемофілії:

- тяжка (активність фактора VIII/IX <1%);
- середня (активність фактора VIII/IX становить 1-5%);
- легка (активність фактора VIII/IX від 5,1% до нижньої межі нормативних значень).

Сучасні стратегії лікування гемофілії включають замісну терапію концентратами факторів згортання крові та нефакторну терапію. Замісна терапія може проводитися на вимогу (для зупинки гострих кровотеч) або як профілактичне лікування (для запобігання кровотечам та їх ускладненням).

Профілактична терапія, яка передбачає регулярне введення концентратів факторів згортання крові, є стандартом лікування пацієнтів з тяжкою та середньотяжкою гемофілією. Метою профілактичного лікування є підтримка рівня активності дефіцитного фактора вище 1%, що дозволяє значно знизити частоту спонтанних кровотеч і запобігти розвитку гемофілічної артропатії.

## НАЙПОШИРЕНІШИМИ СИМПТОМАМИ ГЕМОФІЛІЇ Є



Гемартрози



Тривалі кровотечі з порізів або травм



Носові кровотечі



Синці

**Медична газета «Здоров'я України».**

**Тематичний номер «Онкологія, гематологія, хіміотерапія»**

**Редакційна колегія**

- К.М. Амосова**, д. мед. н., професор, член-кореспондент НАМН України
- О.Я. Бабак**, д. мед. н., професор, Харківський національний медичний університет
- А.П. Безносенко**, к. мед. н., завідувач науково-клінічного відділу торакоабдомінальної онкології клініки онкохірургії ДНП «Національний інститут раку»
- Ю.В. Вороненко**, д. мед. н., професор, академік НАМН України, ректор Національного університету охорони здоров'я України ім. П.Л. Шупика
- І.І. Горпинченко**, д. мед. н., професор, директор Українського інституту сексології та андрології
- Д.І. Заболотний**, д. мед. н., професор, академік НАМН України, віцепрезидент НАМН України, директор ДУ «Інститут отоларингології ім. проф. О.С. Коломійченка НАМН України»
- Д.Д. Іванов**, д. мед. н., професор, завідувач кафедри нефрології та нирковозамісної терапії Національного університету охорони здоров'я України ім. П.Л. Шупика
- О.О. Ковальов**, д. мед. н., професор, завідувач кафедри онкології та онкохірургії Запорізького державного медико-фармацевтичного університету
- В.М. Коваленко**, д. мед. н., професор, академік НАМН України, віцепрезидент НАМН України, директор ДУ «ННЦ «Інститут кардіології ім. акад. М.Д. Стражеска» НАМН України
- О.О. Колесник**, д. мед. н., ДНП «Національний інститут раку»
- В.В. Корпачов**, д. мед. н., професор, завідувач відділу клінічної фармакології і фармакотерапії ендокринних захворювань ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України»
- І.І. Лісний**, д. мед. н., завідувач науково-дослідного відділення анестезіології та інтенсивної терапії ДНП «Національний інститут раку»
- Б.М. Маньковський**, д. мед. н., професор, член-кореспондент НАМН України, завідувач кафедри діабетології Національного університету охорони здоров'я України ім. П.Л. Шупика
- Ю.М. Мостовой**, д. мед. н., професор, завідувач кафедри пропедевтики внутрішніх хвороб Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова
- В.І. Паньків**, д. мед. н., професор, завідувач відділу профілактики ендокринних захворювань Українського науково-практичного центру ендокринної хірургії та трансплантації ендокринних органів і тканин
- О.М. Пархоменко**, д. мед. н., професор, член-кореспондент НАМН України, науковий керівник відділу реанімації та інтенсивної терапії ДУ «ННЦ «Інститут кардіології ім. акад. М.Д. Стражеска» НАМН України
- Н.В. Пасєчкіна**, д. мед. н., професор, член-кореспондент НАМН України, директор ДУ «Інститут очних хвороб і тканинної терапії ім. В.П. Філатова НАМН України»
- Е.О. Стаховський**, д. мед. н., професор, завідувач науково-дослідного відділення пластичної та реконструктивної онкоурології ДНП «Національний інститут раку»
- М.Д. Тронько**, д. мед. н., професор, академік НАМН України, член-кореспондент НАН України, віцепрезидент НАМН України, директор ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України»
- Ю.І. Фещенко**, д. мед. н., професор, академік НАМН України, директор ДУ «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф.Г. Яновського НАМН України»
- Н.В. Харченко**, д. мед. н., професор, член-кореспондент НАМН України, завідувач кафедри гастроентерології, дієтології та ендоскопії Національного університету охорони здоров'я України ім. П.Л. Шупика
- В.І. Цимбалюк**, д. мед. н., професор, академік НАМН України, президент НАМН України
- В.П. Черних**, д. фарм. н., д. хім. н., професор, член-кореспондент НАН України
- В.Ф. Чехун**, д. мед. н., професор, академік НАН України, радник при дирекції Інституту експериментальної патології, онкології і радіобіології ім. Р.С. Кавецького НАН України
- А.А. Шудрак**, д. мед. н., ДНП «Національний інститут раку»

**Медична газета «Здоров'я України».**

**Тематичний номер «Онкологія, гематологія, хіміотерапія»**

Засновник – Іванченко Ігор Дмитрович

Видавництво ТОВ «Рекламна агенція «Медичні видання»

ФІНАНСОВИЙ ДИРЕКТОР **Тетяна Черкасова**  
ШЕФ-РЕДАКТОР **Анна Хиць**

Адреса для листів:

вул. Світлицького, 35, м. Київ, 04123.

E-mail: [zu@health-ua.com](mailto:zu@health-ua.com); [www.health-ua.com](http://www.health-ua.com)

Редакція ..... [a.khyts@health-ua.com](mailto:a.khyts@health-ua.com)

Відділ маркетингу ..... [chaplyzhenko@health-ua.com](mailto:chaplyzhenko@health-ua.com)

Відділ передплати ..... [podpiska@health-ua.com](mailto:podpiska@health-ua.com)

Газету віддруковано: ТОВ «ГЕЛОНА ГРУП»

Вул. Фізкультури, буд. 30-В, м. Київ, 03150.

Підписано до друку травень 2024 р.

Замовлення № 1500524.

Загальний наклад 10 200 прим.

Юридично підтверджений наклад.

Свідоцтво КВ №14880-3851Р від 15.01.2009 р.

Передплатний індекс: 37634.

Редакція має право публікувати матеріали, не поділяючи точки зору авторів.

За достовірність фактів, цитат, імен, географічних назв та інших відомостей відповідають автори.

Відповідальність за зміст рекламних матеріалів несе рекламодатець.

Передрук матеріалів допускається тільки з дозволу редакції. Рукописи не повертаються і не рецензуються.

Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Онкологія, гематологія, хіміотерапія» є спеціалізованим виданням для медичних установ та лікарів.

**АКТУАЛЬНО**

**Виявлення новоутворень: шість досліджень для ранньої діагностики**

**У 2024 році, як і раніше, Програма медичних гарантій покриває ранню діагностику новоутворень. Маючи електронне направлення, можна безоплатно зробити зокрема такі обстеження, як езофагогастроудоденоскопія та мамографія.**

До переліку досліджень з ранньої діагностики новоутворень входять **мамографія, колоноскопія, бронхоскопія, цистоскопія, гістероскопія та езофагогастроудоденоскопія.**

**Що це за обстеження?**

Мамографія – це дослідження молочних залоз рентгеновським методом. Воно виконується для виявлення патологічних змін у молочних залозах для ранньої діагностики новоутворень.

Гістероскопія – обстеження порожнини матки та цервікального каналу. Проводиться для виявлення внутрішньоматкової патології на ранніх етапах, коли її ще не видно при ультразвуковому дослідженні (УЗД).

Езофагогастроудоденоскопія – дослідження стравоходу, порожнини шлунка та дванадцятипалої кишки. Дозволяє виявити новоутворення на ранніх етапах, а також за необхідності взяти матеріал для біопсії ще до того, як з'являться специфічні симптоми, або до того, як їх можна буде побачити на рентгенограмі чи за допомогою УЗД.

Колоноскопія – обстеження для оцінки стану слизової оболонки прямої, товстої та частини кінцевого відділу тонкої кишки, виявлення аномалій і проведення біопсії тканини з підозрілої ділянки.

Цистоскопія – дослідження уретри та сечового міхура з можливістю взяття матеріалу для біопсії та візуалізації новоутворень.

Бронхоскопія – обстеження трахеї та бронхів, яке дозволяє виявити захворювання слизових оболонок цих органів, за необхідності взяти зразки тканини, а також видалити сторонні тіла, які потрапили в дихальні шляхи.

**Як зробити такі обстеження безоплатно?**

Підставою для надання цих медичних послуг безкоштовно є електронне направлення від сімейного або лікуючого лікаря. Лікар має направити пацієнта чи пацієнтку на обстеження при наявності симптомів, які можуть свідчити про відповідні захворювання: мамографія, колоноскопія – вік від 40 років;

цистоскопія, езофагогастроудоденоскопія, гістероскопія, бронхоскопія – від 50 років.

Пройти дослідження безоплатно можна в тих медичних закладах, які уклали договір з Національною службою здоров'я України (НСЗУ) на відповідну послугу. Так, за пакетом «Мамографія» договори уклали 258 медичних закладів, за пакетом «Колоноскопія» – 582, «Бронхоскопія» – 283, «Гістероскопія» – 484, «Езофагогастроудоденоскопія» – 701 та за пакетом «Цистоскопія» – 398.

Побачити їх можна на дашборді «Укладені договори про медичне обслуговування населення за програмою медичних гарантій». Перейдіть на карту надавачів медичної допомоги і наберіть необхідну назву пакету у фільтрі «Група послуг». Або ж зателефонуйте до **контакт-центру НСЗУ за номером 16-77**, оператор допоможе знайти найближчий заклад.

**Що безоплатно отримують пацієнти в межах пакету з ранньої діагностики новоутворень?**

До безоплатної послуги входить:

- консультація лікаря перед дослідженням з метою виявлення протипоказань або інших важливих аспектів;
- аналіз проведених раніше досліджень (за наявності);
- власне дослідження (мамографія, колоноскопія, бронхоскопія, цистоскопія, гістероскопія чи езофагогастроудоденоскопія);
- проведення біопсії (за необхідності);
- місцева або загальна анестезія при виконанні гістероскопії, бронхоскопії, езофагогастроудоденоскопії, колоноскопії та цистоскопії, а також консультація анестезіолога перед анестезіологічним забезпеченням;
- надання результатів ендоскопічних досліджень;
- надання опису гістологічних і цитологічних досліджень (у разі взяття біопсії);
- опис результатів досліджень лікаря-рентгенолога;
- надання результатів обстеження на плівці та/або запис на цифровий носій пацієнтів (за бажанням).

Повний перелік послуг – на сайті НСЗУ в розділі «Вимоги ПМГ 2024» (п. 1-3, 5-6, 11).

**Чи роблять такі обстеження безкоштовно у приватній клініці?**

Так, але якщо приватний центр чи лікар-ФОП уклав договір з НСЗУ за пакетами «Мамографія», «Колоноскопія», «Бронхоскопія», «Гістероскопія», «Езофагогастроудоденоскопія» та «Цистоскопія». Знайти ці заклади можна на дашборді «Укладені договори про медичне обслуговування населення за програмою медичних гарантій». Для цього потрібно у фільтрі «Форма власності» вибрати приватна (без ФОП) та лікар-ФОП.

**Чи можна зробити безоплатно амбулаторно мамографію та колоноскопію у віці до 40 років, а бронхоскопію, гістероскопію, езофагогастроудоденоскопію, цистоскопію безоплатно до досягнення 50 років?**

Так. Пацієнтам, які не відповідають критеріям за віком, але мають направлення від лікаря, такі послуги надають безкоштовно. Але звертатись потрібно у той медичний заклад, який має договір за пакетом «Профілактика, діагностика, спостереження та лікування в амбулаторних умовах» і відповідне обладнання.

Зверніть увагу: якщо пацієнтка чи пацієнт бажає пройти обстеження з власної ініціативи, без рекомендації і направлення від лікаря, то це можна зробити у закладах охорони здоров'я, які не мають договорів на відповідні пакети Програми медгарантій, сплативши власні кошти. Ми рекомендуємо здійснювати оплату офіційним шляхом.

<https://nszu.gov.ua/>

## З М І С Т

## ГЕМАТОЛОГІЯ

<b>Всесвітній день гемофілії:</b>	
підвищення обізнаності та покращення	
доступу до медичної допомоги	5
<b>Діагностика і менеджмент</b>	
гепарин-індукованих тромбоцитопеній	
Третя редакція	10-11
<b>Набута гемофілія А: від клінічної картини</b>	
до персоналізованої гемостатичної терапії	31

## ОНКОЛОГІЯ

<b>Мультидисциплінарний підхід до ведення пацієнтів</b>	
з недрібноклітинним раком легені:	
бачення експертів	
О.А. Суховерша, В.О. Войтко, І.О. Буріна та ін.	3-4
<b>Роль імунотенності пухлини у персоналізованій терапії</b>	
раку грудної залози	
Д.О. Шапочка, М.Ф. Анікусько	8-9
<b>Трифлуридин/типірацил і бевацизумаб</b>	
при рефрактерному метастатичному	
колоректальному раку: дослідження SUNLIGHT	12
<b>Новий стандарт третьої лінії лікування</b>	
пацієнтів із метастатичним колоректальним раком	
А.П. Безносенко, О.В. Пономарьова	13
<b>Іксазоміб + леналідомід + дексаметазон</b>	
у рутинній клінічній практиці: ефективність	
при рецидивній/рефрактерній множинній мієломі	
За результатами дослідження INSIGHT-RMG	15-16
<b>Секвенування наступного покоління</b>	
у боротьбі з раком:	
інновації в діагностиці та лікуванні	
О. Добржанський, Ю. Кондрацький, М. Пепенін та ін.	17
<b>Супровідна терапія в онкології</b>	
О.С. Зотов, О.О. Ковальов, О.В. Пономарьова та ін.	20-22
<b>Гепатоцелюлярна карцинома</b>	
Стандарт медичної допомоги	23-27
<b>Новини з симпозиуму ASCO GI-2024</b>	
Я.В. Шпарик	28-30
<b>Дитяча онкологія й гематологія:</b>	
командна робота	
для збереження майбутнього нації	
За матеріалами	
IV науково-практичної конференції УкАДОГ	
А.А. Водяник, Д.І. Марцинковський, Л.В. Сіроха	33-34

## ОХОРОНА ЗДОРОВ'Я

<b>Гендерна нерівність в українській хірургії</b>	
Звіт всеукраїнського дослідження	
І. Гуйванюк, О. Лінчевський, А. Безносенко та ін.	19

## НОВИНИ МОЗ

Триває громадське обговорення  
нормативно-правових актів до закону про медканабіс

Міністерство охорони здоров'я завершило роботу над підзаконними актами, завдяки яким 16 серпня має повноцінно запрацювати Закон «Про внесення змін до деяких законів України щодо державного регулювання обігу рослин роду коноплі (Cannabis)...». Йдеться про п'ять нових нормативно-правових актів і зміни до дев'яти чинних. Документи перебувають на погодженні у центральних органах виконавчої влади й винесені на громадське обговорення. Після опрацювання наданих пропозицій і коментарів Міністерство охорони здоров'я внесе документи на розгляд уряду.

Розроблені нормативні акти затверджують перелік хвороб і станів, за яких лікар може призначити ліки на основі медичного канабісу; випадки, коли такі ліки заборонені для призначення; форми лікарських засобів та умови їх відпуску.

Так, передбачається, що ліки на основі канабісу зможе призначити лікар первинної ланки медичної допомоги або лікар з надання спеціалізованої медичної допомоги за електронним рецептом. В е-рецепті вказуватиметься лікарська форма та дозування, назви активних речовин.

Усі операції з медичним канабісом (від придбання насіння рослин до знищення відходів) суворо контролюватимуться і вноситимуться до електронної інформаційної системи обліку, держателем та адміністратором якої буде Держлікслужба.

Будь-яка діяльність, пов'язана з медканабісом, ліцензуватиметься, а для ввезення/вивезення на/з території України медичного канабісу та ліків з нього буде потрібен дозвіл Держлікслужби.

**Наголошуємо, використання канабісу буде дозволене лише в медичних і наукових цілях, рекреаційне ж вживання залишається під забороною і є кримінальним правопорушенням.**

## На громадське обговорення винесені:

Постанови Кабміну:

- «Про затвердження порядку придбання насіння рослин коноплі»;
- «Положення про електронну інформаційну систему обліку»;
- «Про Порядок подачі заяви про відбір зразків рослин коноплі та про проведення лабораторних випробувань».

Зміни до постанов Кабміну про:

- «Деякі питання ліцензування господарської діяльності з культивування рослин коноплі...» (№ 282);
- «Порядок провадження діяльності, пов'язаної з обігом наркотичних засобів» (№ 589);
- «Порядок перевезення наркотичних засобів» (№ 366);
- «Про видачу дозволів на ввезення/вивезення наркотичних засобів» (№ 146).

Накази МОЗ:

- «Перелік форм лікарських засобів з канабісу, Перелік захворювань та станів, при яких призначаються ліки з канабісу, Особливості призначення та медичного застосування лікарських засобів з канабісу»;
- зміни до ще трьох наказів МОЗ – про правила виписування рецептів (№ 360); про правила виробництва ліків в умовах аптеки (№ 812) та про порядок ведення реєстру медичних записів (№ 587) – пропонується ввести одним наказом.

За матеріалами <https://moz.gov.ua>

## ШАНОВНІ КОЛЕГИ!!!

Компанія «МЕДІАМЕД» — організатор конференцій, виставок, форумів та конгресів — запрошує взяти участь у науково-практичних конференціях!

Науково-практична конференція з міжнародною участю  
«СТРЕС-АСОЦІЙОВАНІ ПСИХІЧНІ РОЗЛАДИ ПІД ЧАС ВІЙНИ  
(ТЕРАПІЯ, ПРОФІЛАКТИКА, ОРГАНІЗАЦІЯ ДОПОМОГИ)»

23-24 травня Online Провайдер № 1124

## ОРГАНІЗАТОРИ:



До участі у роботі конференції запрошуються лікарі за спеціальністю: Загальна практика - сімейна медицина, Медична психологія, Наркологія, Психіатрія, Психотерапія

Науково-практична конференція з міжнародною участю  
«СУЧАСНІ ДОСЯГНЕННЯ ДИТЯЧОЇ РЕАБІЛІТОЛОГІЇ ТА НЕВРОЛОГІЇ»,  
присвячена пам'яті Героя України, академіка НАМН України Володимира Ілліча Козьякіна

6 червня offline + online Провайдер № 1320

## ОРГАНІЗАТОРИ:



До участі у роботі конференції запрошуються лікарі за спеціальністю: Генетика лабораторна, Генетика медична, Гігієна дітей та підлітків, Гігієна харчування, Дитяча неврологія, Дитяча нейрохірургія, Лікувальна фізкультура і травматологія, Дитяча психіатрія, Загальна практика - сімейна медицина, Лікувальна фізкультура, Лікувальна фізкультура і спортивна медицина, Медична психологія, Неврологія, Неонатологія, Організація і управління охороною здоров'я, Педіатрія, Психіатрія, Психотерапія, Психологія, Ультразвукова діагностика, Фізична та реабілітаційна медицина, Фізіотерапія, Функціональна діагностика

Науково-практична конференція з міжнародною участю  
«ТРАВМИ ВІЙНИ. МУЛЬТИМОДАЛЬНИЙ ПІДХІД В  
В СТАЦІОНАРНОМУ ЛІКУВАННІ»

21-22 червня offline + online Провайдер № 1362

## ОРГАНІЗАТОРИ:



До участі у роботі конференції запрошуються лікарі за спеціальністю: Анестезіологія, Загальна практика - сімейна медицина, Лікувальна фізкультура, Лікувальна фізкультура і спортивна медицина, Медична психологія, Наркологія, Неврологія, Нейрохірургія, Організація і управління охороною здоров'я, Ортопедія і травматологія, Психіатрія, Психотерапія, Психологія, Судинна хірургія, Терапія, Урологія, Фізична та реабілітаційна медицина, Фізіотерапія, Хірургія

Фінальне тестування на отримання сертифіката необхідно пройти в день проведення заходу та до його завершення. В програмі заходу передбачений час, на виконання тестів. (Відповідно до пункту 17 постанови № 725, від 14 липня 2021 р.)

## УЧАСТЬ ДЛЯ ЛІКАРІВ БЕЗКОШТОВНА

Реєстрація для слухачів обов'язкова за посиланням – [mediamed.com.ua](http://mediamed.com.ua)  
Конференції компанії МЕДІАМЕД призначені тільки для фахівців сфери охорони здоров'я, осіб, які мають вищу або середню спеціальну медичну освіту.

+38 098 080-72-66 E-mail: [info@mediamed.com.ua](mailto:info@mediamed.com.ua) [www.mediamed.com.ua](http://www.mediamed.com.ua)  
MEDIAMEDCONFERENCES @mediamedconferences

МЕДІАМЕД

Д.О. Шапочка, молекулярний генетик Клінічної лікарні «Феофанія» ДУС, м. Київ;  
М.Ф. Анікусько, к. мед. н., завідувач хірургічного відділення КНП «Київський міський клінічний онкологічний центр»

# Роль імуногенності пухлини у персоналізованій терапії раку грудної залози



Д.О. Шапочка



М.Ф. Анікусько

**Рак грудної залози (РГЗ) залишається одним з найпоширеніших видів раку у жінок у світі та однією з провідних причин смерті, пов'язаної з онкологічними захворюваннями. Незважаючи на досягнутий прогрес у розробленні нових терапевтичних підходів, резистентність до лікування та несприятливий прогноз у деяких підгрупах пацієнток залишаються серйозною проблемою. У цьому контексті вивчення імуногенності, мутаційного навантаження пухлин (МНП) та інфільтрації пухлин лімфоцитами (Tumor Infiltrating Lymphocytes, TILs) набуває все більшої актуальності. Ці біомаркери можуть відігравати ключову роль у визначенні чутливості злоякісних новоутворень до лікування та впливати на вибір режиму неoad'ювантної терапії.**

## Мутаційне навантаження пухлини та його вплив на імуногенність

МНП визначається як загальна кількість соматичних мутацій, присутніх у клітинах пухлини. Високе МНП часто асоціюється з її підвищеною імуногенністю, оскільки воно призводить до утворення більшої кількості неоантигенів, які можуть бути розпізнані імунною системою організму як чужорідні утворення. Наявність таких неоантигенів сприяє активації протипухлинної імунної відповіді та міграції лімфоцитів до пухлинного мікрооточення. Різні види раку характеризуються різним рівнем МНП [1]. Зазвичай пухлини з високим МНП, такі як меланома, рак легені та сечового міхура, вважаються більш імуногенними та, відповідно, можуть краще реагувати на імунотерапію. Однак важливо зазначити, що різні підтипи РГЗ також можуть мати різне МНП, що впливає на їх чутливість до імунотерапії.

РГЗ тривалий час розглядався як пухлина з низькою імуногенністю та незначним потенціалом для імунотерапії, особливо в контексті віддалених показників ефективності на тлі постійного лікування. Дійсно, більшість пухлин грудної залози мають відносно низьке МНП порівняно з іншими видами раку. Це означає, що у пухлинних клітинах міститься менша кількість неоантигенів, які можуть бути розпізнані імунною системою, що, відповідно, може знижувати здатність імунної системи ефективно атакувати пухлинні клітини та призводити до коротшої відповіді на імунотерапію. Проте тричі негативний рак грудної залози (ТНРГЗ) та HER2-позитивний підтип РГЗ часто характеризуються вищим МНП порівняно з іншими підтипами РГЗ. Це може сприяти кращому розпізнаванню пухлинних клітин імунною системою та активації протипухлинної імунної відповіді.

Сучасні дані також свідчать, що пухлини з високим МНП, зокрема асоційовані з мутаціями в генах *BRCA*, часто демонструють вищу повну патоморфологічну відповідь (pCR) на лікування. Наприклад, наявність мутацій у генах *BRCA1* та *BRCA2*, які є відомими факторами ризику розвитку РГЗ, також асоціюється з підвищеним МНП і більшою частотою досягнення pCR на тлі застосування стандартних схем хіміотерапії (ХТ) на основі антрациклінів

і таксанів (АС+Т). Це пояснюється тим, що такі злоякісні новоутворення відрізняються від інших більшою кількістю неоантигенів, які можуть бути розпізнані імунною системою. Як наслідок, ці пухлини не приховуються від імунного нагляду, а навпаки, стимулюють міграцію лімфоцитів до пухлини.

## Інфільтрація пухлин лімфоцитами та її прогностичне значення

Одним із ключових факторів, що відображає здатність імунної системи розпізнавати пухлинні клітини, є TILs. Вона є важливим біомаркером імунного мікросередовища пухлини та може бути предиктором відповіді на терапію. Згідно з рекомендаціями Міжнародної робочої групи з біомаркерів імуноонкології, оцінка TILs є важливим діагностичним і прогностичним інструментом у клінічній практиці [3].

Пухлини можуть мати різний ступінь інфільтрації лімфоцитами, що відображає їхню імуногенність. На рисунку 1 видно, що пухлини по-різному інфільтровані лімфоцитами. Низький рівень TILs вказує на низькоімуногенну пухлину, яка не здатна ефективно викликати імунну відповідь організму. Як зазначають М.А. Domínguez-Sejudo та співавтори (2023), такі пухлини часто характеризуються несприятливим прогнозом і можуть бути резистентними до імунотерапії [4]. Натомість високий рівень TILs асоціюється з високоімуногенними пухлинами, які можуть краще розпізнаватися та атакуватися імунною системою. U. Mehranj та співавтори (2021) підкреслюють, що наявність значної кількості лімфоцитів у пухлинному мікросередовищі може сприяти кращій відповіді на терапію та подоланню хіміорезистентності [5].

У численних дослідженнях продемонстровано, що наявність високого рівня TILs у пухлинах грудної залози корелює з підвищеною частотою досягнення pCR після неoad'ювантної хіміотерапії (НАХТ). Наприклад, Denkert та співавтори (2010) показали, що частота досягнення pCR була значно вищою у пацієнток із високим рівнем TILs порівняно

з низьким та середнім рівнями. Крім того, автори виділили окрему групу пухлин з переважанням лімфоцитів (lymphocyte-predominant breast cancer, LPBC), які визначалися як пухлини з рівнем TILs  $\geq 50\%$ . Частота досягнення pCR у групі LPBC була найвищою порівняно у пацієнток з не-LPBC пухлинами [6]. Ці результати були підтверджені Issa-Nummer та співавтори (2013), які аналізували дані 313 пацієнток з РГЗ, що отримували НАХТ. Високий рівень TILs ( $\geq 60\%$ ) був пов'язаний з вищою частотою досягнення pCR порівняно з низьким рівнем TILs при застосуванні стандартних схем ХТ [7].

Крім предиктивної ролі для досягнення pCR, високий рівень TILs також асоціюється з покращенням виживаності без прогресування (ВБП) та загальної виживаності (ЗВ) пацієнток з РГЗ, зокрема агресивним ТНРГЗ. У великому ретроспективному дослідженні Loi та співавтори (2019) було проаналізовано дані 2148 пацієнток з ранньою стадією ТНРГЗ, які отримували ад'ювантну ХТ. Результати показали, що високий рівень стромальних TILs ( $\geq 30\%$ ) був пов'язаний з покращенням ВБП і ЗВ порівняно з пухлинами з низьким рівнем TILs ( $< 30\%$ ) [8]. Ці результати підтверджують прогностичну роль TILs для тривалої виживаності при ранньому ТНРГЗ і свідчать про потенційну користь ХТ для цього агресивного підтипу раннього РГЗ, навіть без додавання компонента імунотерапії.

## Роль хіміотерапії у модуляції імуногенності пухлини

Важливо зазначити, що не лише імунотерапія, а й стандартні методи лікування, такі як ХТ, можуть впливати на імуногенність пухлини та активувати протипухлинну імунну відповідь. Цей ефект є особливо важливим для високоімуногенних пухлин, таких як ті, що мають високе МНП або високий рівень TILs. Процес впливу ХТ на імуногенні пухлини можна описати в декілька етапів:

- **наявність чутливих до ХТ клітин і часткове ураження пухлини:** деякі злоякісні клітини чутливі до дії ХТ, що призводить до їх пошкодження та загибелі. Це забезпечує викид специфічних пухлинних антигенів, які можуть активувати імунну систему організму. Особливо ефективно це відбувається, коли пухлина вже інтенсивно інфільтрована лімфоцитами;
- **активація імунної системи:** вивільнені пухлинні антигени розпізнаються імунною системою як чужорідні структури, що ініціює імунну відповідь. Ця відповідь включає активацію антигенпрезентуючих клітин, таких як дендритні, які захоплюють та презентують антигени Т-клітинам, запускаючи каскад імунних реакцій. Слід зазначити, що *BRCA*-асоційовані пухлини мають вищий рівень чутливості до хіміопрепаратів, насамперед за рахунок нестабільності геному;

- **імунна система атакує решту пухлинних клітин:** активовані Т-клітини й інші імунні клітини здатні розпізнавати та атакувати решту пухлинних клітин, які експресують ті самі специфічні антигени. Це може посилити протипухлинну імунну відповідь та сприяти вищій ефективності ХТ;

- **рівень імунної відповіді залежить від імуногенності пухлини:** ступінь імунної активації та ефективність цього процесу безпосередньо залежать від імуногенності самої пухлини. Високоімуногенні пухлини з високим МНП або високим рівнем TILs, як правило, здатні викликати сильнішу імунну відповідь після ХТ, ніж низькоімуногенні. Цей ефект, відомий як імуногенна загибель клітин (immunogenic cell death, ICD), є важливим механізмом, за допомогою якого ХТ може посилювати імунну відповідь проти пухлини та підвищувати ефективність лікування, навіть на тлі стандартної ХТ (рис. 2) [9].

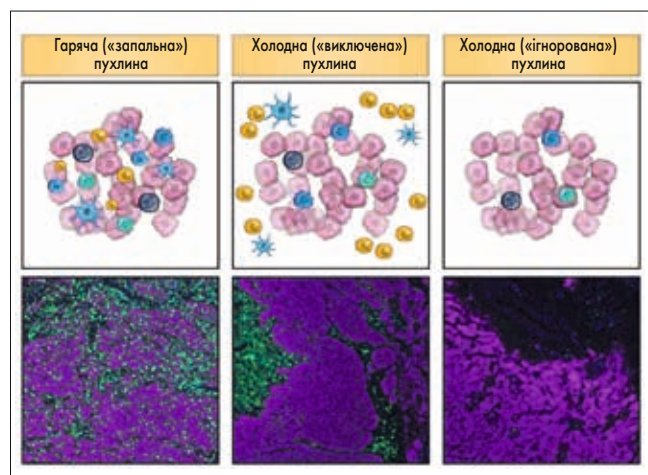


Рис. 1. Інфільтрація лімфоцитами залежно від статусу *BRCA*

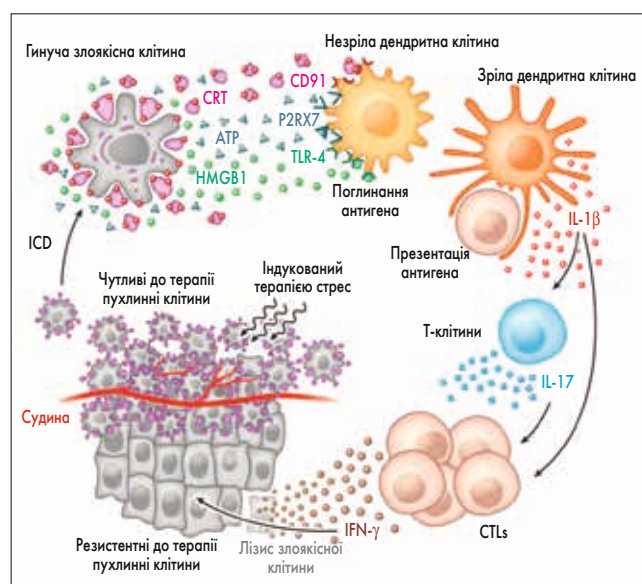


Рис. 2. Властивості ICD (за G. Kroemer, 2013)

ATP – аденозинтрифосфат; CRT – кальретикулін; CTLs – цитотоксичні CD8<sup>+</sup> Т-лімфоцити; HMGB1 – ядерний білок; IFN – інтерферон; IL – інтерлейкін; TLR – toll-подібний рецептор.



## Роль мутацій *BRCA1/2* у визначенні імунногенності та відповіді на терапію

Мутації в генах *BRCA1* та *BRCA2* є відомими факторами ризику розвитку РГЗ й асоціюються з агресивнішим перебігом захворювання, проте за рахунок високої імунногенності *BRCA*-позитивних пухлин вони досить добре піддаються лікуванню із використанням стандартних схем НАХТ (АС+Т) та мають високі показники рСР. У нещодавніх дослідженнях показано, що наявність мутацій *BRCA1/2* може впливати на імунологічні характеристики пухлини, зокрема на рівень ТІЛс та МНП. У дослідженні Е. Nolan та співавт. (2017) продемонстровано, що пухлини з мутаціями *BRCA1* характеризуються значно вищим рівнем стромальних ТІЛс і МНП порівняно з пухлинами з «диким» типом *BRCA1*. Ці результати свідчать про те, що мутації *BRCA1* можуть впливати на імунологічні характеристики, зокрема підвищувати імунногенність ТНРГЗ [10].

Таким чином, розуміння імунологічних особливостей *BRCA1/2*-асоційованого РГЗ має важливе значення для вибору режиму НАХТ. Пацієнтки з *BRCA1/2*-позитивними пухлинами, які характеризуються високим рівнем ТІЛс та МНП, можуть розглядатися для проведення стандартного режиму НАХТ на основі АС+Т навіть без додавання препаратів платини та імунотерапії. Нещодавні дані з великої когорти пацієнтів, представлені на конгресі Американського товариства клінічної онкології (ASCO), демонструють високу частоту досягнення рСР після НАХТ у пацієнток з мутаціями *BRCA1* [11]. Відповідно до результатів дослідження, у пацієнток з ТНРГЗ і мутацією *BRCA1* частота рСР становила 79%, що значно вище, ніж в осіб без мутації (45%).

Варто зазначити, що платиновмісна ХТ (враховуючи її потенційну роль у модуляції імунногенності пухлини) може мати синергічний ефект при поєднанні із препаратами імунотерапії, особливо для пухлин з низьким рівнем імунногенності (*BRCA*-негативні, ТІЛс <50%). Разом із тим результати деяких досліджень показують, що ця комбінація може бути неефективною для високоімунногенних пухлин. Наприклад, у дослідженні NeoTRIP Michelangelo вивчалось додавання атезоліумабу (ICI anti-PD-L1) до платиновмісної НАХТ при ТНРГЗ [12]. Несподівано виявилось, що додавання атезоліумабу не сприяло значущому збільшенню частоти рСР у цій когорті пацієнток. Щоб з'ясувати можливі причини такого результату, дослідники провели додатковий аналіз імунних біомаркерів, зокрема рівня ТІЛс. Як виявилось, у дослідженні був забезпечений збалансований розподіл між групами за експресією PD-L1, проте спостерігався дисбаланс за ТІЛс із вищим рівнем ТІЛс у групі ХТ без атезоліумабу. Цей дисбаланс щодо ТІЛс міг вплинути на результати, призводячи до вищої частоти рСР у групі ХТ без додавання імунотерапії. Ці результати підкреслюють необхідність стратифікації пацієнток на основі відповідних біомаркерів, таких як мутації *BRCA*, а також рівень ТІЛс та МНП, оскільки пацієнтки із значним рівнем імунногенності можуть мати високі показники рСР навіть без додавання імунотерапії.

## Персоналізована терапія ТНРГЗ

РГЗ є гетерогенним захворюванням, що потребує індивідуалізованого підходу до лікування на основі комплексної оцінки клінічних і молекулярних характеристик пухлини. Вибір оптимальної терапевтичної стратегії залежить від таких факторів, як стадія захворювання, молекулярний підтип пухлини та наявність специфічних генетичних мутацій [13]. Особливу увагу привертає ТНРГЗ – агресивний підтип РГЗ, який характеризується відсутністю експресії рецепторів естрогенів, прогестерону та негативним рівнем експресії HER2. Треба підкреслити, що ТНРГЗ не є однорідним і включаєпринаймні сім різних молекулярних підтипів, серед яких найпоширенішими є базалоподібні підтипи 1 та 2, а також андрогенний підтип [14]. Ці підтипи істотно відрізняються за своєю чутливістю до ХТ і частотою рСР.

Базалоподібний підтип 1 ТНРГЗ демонструє високу чутливість до ХТ та високі показники рСР. Однак базалоподібний підтип 2 та андрогенний підтип пухлини характеризуються низькою частотою рСР, що свідчить про їх низьку чутливість до стандартної ХТ [15].

Одним із ключових факторів, що визначає чутливість до ХТ при ТНРГЗ, є наявність мутацій у генах *BRCA1* та *BRCA2*. Це унікальна когорта пацієнток, оскільки мутації *BRCA*, з одного боку, підвищують ризик розвитку ТНРГЗ, але з іншого боку, роблять його більш сприйнятливим до ХТ. Також важливо, що 80% пухлин із мутаціями *BRCA1* належать до базалоподібного підтипу ТНРГЗ [16]. Це підкреслює тісний зв'язок між мутаціями *BRCA1* та базалоподібним підтипом, який вважається більш чутливим до ХТ. У дослідженні Е.Н. Harvey-Jones та співавт. (2023) продемонстровано, що наявність мутацій *BRCA1* і *BRCA2* асоціюється з кращим прогнозом для пацієнток з РГЗ порівняно

з пацієнтками без мутацій *BRCA* за умови застосування ХТ. Крім того, подальше застосування інгібітора полі(АДФ-рибозо)полімерази (PARP) олапарибу після ХТ покращує загальну виживаність пацієнток з раннім РГЗ при наявності гермінальних мутацій у генах *BRCA1* або *BRCA2* [17].

Одним із важливих клінічних викликів у лікуванні РГЗ з мутаціями *BRCA* є явище перехресної резистентності між препаратами платини та інгібіторами PARP. Застосування препаратів платини (карбоплатину чи цисплатину) у складі НАХТ може спричинити виникнення соматичних «реверсійних» мутацій у генах *BRCA1* або *BRCA2*, що може призводити до зниження чутливості пухлинних клітин до інгібіторів PARP, які широко застосовуються в терапії РГЗ з гермінальними мутаціями *BRCA*. Це підтверджується результатами дослідження OlymriA, в якому було продемонстровано, що за наявності препаратів платини в складі первинної ХТ користь від застосування інгібітора PARP олапарибу зберігається, проте є дещо меншою, ніж у пацієнток, які не отримували платиновмісну ХТ [18].

Враховуючи ці дані, статус мутацій *BRCA* залишається ключовим фактором для визначення стратегії лікування пацієнток з HER2-негативним РГЗ. Наявність мутацій *BRCA* впливає на вибір НАХТ (переважно без включення препаратів платини), обсяг оперативного втручання, оцінку ризиків для пацієнтки, а також вибір ад'ювантного лікування, зокрема, можливість застосування інгібіторів PARP (олапарибу). Ці рекомендації відображені у сучасних клінічних настановах провідних світових фахових спільнот. Згідно з оновленими настановами Національної онкологічної мережі США (NCCN) 2024 року та Європейського товариства медичної онкології (ESMO) 2023 року, тестування на наявність мутацій *BRCA* повинно здійснюватися одночасно з визначенням статусу рецепторів гормонів, HER2 та Ki-67 на первинному етапі діагностики, навіть до проведення стадіювання за допомогою візуалізаційних методів [19, 20]. Згідно з рекомендаціями, генетичне консультування та тестування на наявність мутацій *BRCA* показані для пацієнток з підвищеним ризиком спадкового РГЗ, ТНРГЗ в будь-якому віці, а також для кандидаток на ад'ювантну терапію олапарибом.

Своєчасне отримання результатів тестування на мутації *BRCA* критично важливе для вибору оптимальної стратегії лікування. На сьогодні в Україні понад 50% пацієнток можуть отримати результати *BRCA*-тестування протягом 10 робочих днів, а решта – протягом 12 днів, що є вагомим досягненням порівняно з термінами отримання результатів у закордонних клініках (18-20 днів). В останній клінічній постанові ESMO (2023) підкреслюється, що визначення статусу *BRCA* перед лікуванням сьогодні має таке ж значення, як і визначення статусу HER2 та рецепторів гормонів [20].

## Вплив мутацій *BRCA* на вибір (нео)ад'ювантної терапії при ТНРГЗ

У численних клінічних дослідженнях, таких як GeparOCTO, GeparSixto та інших, продемонстровано, що наявність позитивного мутаційного статусу *BRCA* є предиктором високої чутливості до ХТ у пацієнток з раннім РГЗ [21-23]. Ця підвищена чутливість пов'язана з імунногенністю пухлин, спричиненою мутаціями *BRCA*. Згідно з рекомендаціями ESMO (2023), у пацієнток із мутаціями *BRCA* спостерігається висока відповідь на стандартну схему НАХТ, що включає доксорубіцин і циклофосфамід (АС), із подальшим введенням таксану. Проте існує певне плато для рівня рСР при *BRCA*-асоційованому РГЗ. Стандартна ХТ (АС+Т) здатна досягти цього плато, і додавання препаратів платини, бевацизумабу до схеми НАХТ у пацієнток з мутаціями *BRCA* не покращує частоту рСР понад 60-62%. Ці результати свідчать, що стандартна схема АС+Т залишається оптимальним вибором для НАХТ у пацієнток із мутаціями *BRCA*, оскільки вона забезпечує надвисокий рівень рСР, а включення препаратів платини може ускладнити подальше застосування інгібіторів PARP в ад'ювантному режимі через перехресну резистентність.

Цікаво відмітити, що дані останнього аналізу дослідження KEYNOTE-522, присвяченого вивченню пемброліумабу в НАХТ, не продемонстрували перевищення частоти рСР понад 63% у загальній популяції пацієнток із раннім РГЗ ІІ-ІІІ стадій, незалежно від статусу *BRCA* [24]. Нещодавно з'явилися дані клінічної практики, згідно з якими частота рСР при застосуванні пемброліумабу в комбінації з ХТ у пацієнток із раннім ТНРГЗ складає трохи менше 60%, що є зіставним з результатами KEYNOTE-522. Важливо, що ефективність такого лікувального підходу спостерігається переважно у пацієнток із вираженими імунноопосередкованими побічними явищами. Дані демонструють достовірну кореляцію між наявністю таких явищ і високою частотою рСР (72,2 проти 30,8%,  $p=0,03$ ) [24].

Підвищений рівень імунно-опосередкованих побічних реакцій при застосуванні комбінації пемброліумабу та карбоплатину на етапі НАХТ також відмічався і в дослідженні KEYNOTE-522. При цьому приблизно 25% пацієнток були вимушені тимчасово або повністю припинити лікування через розвиток побічних явищ, що свідчить про помітний рівень токсичності такого режиму [24]. Тому, враховуючи усі чинники та наявні дані клінічних досліджень, виникає питання щодо доцільності застосування режиму із підвищеним рівнем токсичності у пацієнток із мутаціями *BRCA*, оскільки стандартна ХТ, що включає АС+Т, демонструє доволі схожі результати щодо досягнення рСР – близько 60% хворих матимуть повну відповідь і сприятливий прогноз. А для тих 40% пацієнток, у яких не буде досягнуто рСР, можливе подальше зниження ризику рецидиву за рахунок застосування інгібіторів PARP (олапарибу) в ад'ювантному режимі з забезпеченням високих показників виживаності без ознак інвазивного захворювання та ЗВ. При цьому профіль безпеки для пацієнток є прийнятним і зіставним із таким у раніше проведених дослідженнях. Серед тяжких проявів варто відмітити анемію  $\geq 3$  ступеня в 9% випадків, проте це був єдиний прояв побічних явищ 3 ступеня, що виникав у понад 5% пацієнтів.

Ад'ювантна терапія після хірургічного лікування пухлини є важливим етапом у стратегії лікування. NCCN наразі не встановлює чіткого пріоритету щодо вибору оптимального режиму ад'ювантної терапії між доступними опціями (пемброліумаб, олапариб, капецитабін). Однак при прийнятті рішення слід враховувати такі фактори, як залишкова пухлинна маса (RCB) після неоад'ювантної терапії та статус мутацій *BRCA*. Дослідження показують, що ефективність монотерапії пемброліумабом в ад'ювантному режимі залежить від рівня RCB, де пемброліумаб має перевагу перед плацебо головним чином при наявності RCB-ІІ [25].

Щодо впливу ад'ювантного лікування на показник ЗВ, то у цьому контексті порівняння стратегій KEYNOTE-522 та OlymriA висвітлює кілька ключових моментів. По-перше, результати дослідження KEYNOTE-522 не продемонстрували достовірного покращення ЗВ при застосуванні пемброліумабу в комбінації з платиновмісною ХТ і подальшим курсом ад'ювантного лікування в монорежимі. На момент проміжного аналізу абсолютна різниця щодо ЗВ склала лише 2,8% і не досягла порогу статистичної значущості [27]. Натомість у дослідженні OlymriA застосування інгібітора PARP олапарибу в ад'ювантному режимі у пацієнток з гермінальними мутаціями *BRCA* забезпечило достовірне підвищення рівня ЗВ. Зокрема, для пацієнток, які раніше не отримували препарати платини, ризик смерті знизився на 40%. Для пацієнток, які приймали платину, зниження ризику смерті становило 12% [26]. Ці дані свідчать про те, що стратегія застосування олапарибу в ад'ювантному режимі забезпечує більш виражене підвищення ЗВ, якщо раніше не використовувалися схеми НАХТ на основі платини.

Згідно з рекомендаціями ESMO (2023), при наявності гермінальних мутацій *BRCA* пріоритет в ад'ювантному режимі віддається застосуванню олапарибу [28]. Ці рекомендації підкреслюють важливість визначення статусу мутацій *BRCA* на етапі первинної діагностики для обговорення тривалої стратегії лікування кожного пацієнта в рамках мультидисциплінарного консилиуму. Вибір оптимальної терапевтичної стратегії має базуватися на ретельному аналізі молекулярних характеристик пухлини, результатів попереднього лікування та врахуванні потенційних переваг і ризиків різних підходів з метою забезпечення максимальної тривалої користі для пацієнта.

## Висновки

Сучасні дані свідчать про відсутність переваг застосування схем на основі препаратів платини в режимі НАХТ для пацієнток з РГЗ і мутаціями *BRCA*. Ця гіпотеза ґрунтується на декількох ключових спостереженнях. По-перше, стандартна НАХТ (АС+Т) забезпечує досягнення максимально можливої частоти рСР (близько 60-62%) у пацієнток з мутаціями *BRCA*, і додавання препаратів платини та можливо імунотерапевтичних агентів не покращує цей показник. По-друге, включення препаратів платини до схем НАХТ може спричинити виникнення «реверсійних» мутацій у генах *BRCA*, що призводить до розвитку перехресної резистентності до інгібіторів PARP і зниження ефективності подальшої ад'ювантної терапії олапарибом. Однак ця гіпотеза потребує додаткової перевірки в більш масштабних рандомізованих клінічних дослідженнях для отримання остаточних висновків і формулювання рекомендацій для клінічної практики.

# Діагностика і менеджмент гепарин-індукованих тромбоцитопеній

Третя редакція

**Гепарин-індукована тромбоцитопенія (ГІТ) – імунно-опосередковане високопрокоагулянтне порушення активації тромбоцитів, спричинене утворенням патогенних антитіл до комплексу тромбоцитарний фактор 4 (ТФ4) – гепарин. Це найчастіша імунна медикаментозно-індукована тромбоцитопенія, яка може призвести до загрозливих для життя тромбозів. Розрізняють два типи ГІТ: 1-й – гепаринасоційована тромбоцитопенія, яка є не імунною відповіддю на лікування гепарином, зумовлена прямою взаємодією між гепарином і циркулюючими тромбоцитами, що спричиняє злипання і секвестрацію останніх; 2-й – імунно-опосередкована тромбоцитопенія.**

ГІТ типу 1 є більш поширеною, уражаючи 10-30% пацієнтів, проявляється рано, в проміжку 48-72 годин від початку лікування гепарином. Загалом це транзиторийний стан, який супроводжується помірною тромбоцитопенією і зникає через 4 дні після припинення лікування гепарином. Тип 1 не асоційований з тромбозами. Тип 2 виникає рідше, з частотою 0,1-7,0%, залежить від типу гепарину, тривалості лікування і популяції пацієнтів. Нефракційовані гепарини (НФГ) збільшують ризик розвитку ГІТ у 10 разів порівняно з низькомолекулярними гепаринами (НМГ). ГІТ виникає між 5-м і 14-м днями від початкового застосування гепарину з підвищеним ризиком тромбозів. Тромбози утворюються у 25-50% пацієнтів.

Комплекс формується шляхом зв'язування гепарину з ТФ4, внаслідок чого стає імуногеном, який сприяє продукції імуноглобулінів (Ig) класу G B-клітинами. Хоча IgG є основним у патогенезі ГІТ, також доведена певна роль IgM і IgA у розвитку патологічного стану. Антитіла до молекулярного комплексу ТФ4 – гепарин – IgG зв'язуються з тромбоцитами через Fc $\gamma$ RIII-рецептори, викликаючи їх активацію й агрегацію з утворенням ще більшої кількості ТФ4 і мікрочастинок, що призводить до активації комплекменту та коагуляції. Крім того, активація моноцитів через Fc $\gamma$ RIII-рецептори сприяє експресії тканинного фактора, зв'язуючи антитіла, що утворюються при ГІТ, з ТФ4-глікозаміноглікановим комплексом на поверхні епітеліальних клітин, також активуючи їх та створюючи прокоагулянтний стан.

Активация й агрегація тромбоцитів, активація комплекменту, моноцитів та епітеліальних клітин призводять до виникнення тромбозу з тромбоцитопенією. Видалення імунокомпromетованих тромбоцитів з ретикуло-ендотеліальної системи поглиблює тромбоцитопенію. Тромбоз, який розвивається при ГІТ, може бути венозним, артеріальним, мікроангіолярним чи комбінованим, уражає різні тканини й органи. Імуногенність комплексу ТФ4 – гепарин залежить від довжини ланцюгів гепарину та кількості сульфатів у препараті. Таким чином можна пояснити великий ризик утворення антитіл при застосуванні НФГ порівняно з НМГ, а також відсутність ризику при використанні фондапаринуксу. Діагностика базується на з'ясуванні анамнезу захворювання з лабораторним підтвердженням наявності антитіл до комплексу ТФ4 – гепарин. Діагноз підтверджується доказом активації антитілами тромбоцитів.

Додатково ГІТ класифікують таким чином:

1) аутоімунна ГІТ; тяжкий варіант імунно-опосередкованої та не опосередкованої тромбоцитопенії. Для аутоімунної ГІТ характерний відтермінований початок (тромбоцитопенія починається або погіршується навіть після припинення лікування гепарином), персистенція ГІТ близько 7 днів після відміни гепарину;

2) спонтанна ГІТ (причиною є ендопротезування колінного суглоба або інфекція); переважно гепаринезалежна активація тромбоцитів антитілами;

3) тромбоцитопенія та тромбоз, пов'язані з високоактивними антитілами проти ТФ4 з гепаринезалежним механізмом активації тромбоцитів при введенні вакцини проти COVID-19 на аденовірусній платформі (вакциноіндукована тромбоцитопенія).

У пацієнтів, які отримують гепарин, при клінічній підозрі розвитку ГІТ необхідно визначити рівень тромбоцитів у крові. Практичне значення має шкала оцінювання ймовірності ГІТ (табл. 1).

Оцінка ймовірності ГІТ може мати важливе значення під час співпраці лікуючого лікаря з гематологом, який має досвід діагностики і лікування ГІТ.

Доцільно проводити підрахунок тромбоцитів у пацієнтів із ризиком розвитку ГІТ. Цінність виявлення ГІТ висока, оскільки навіть після відміни гепарину ризик формування тромбозу в межах 30 днів складає 50%. Небезпека моніторингу полягає в хибнонегативному результаті, тому важливим є використання шкали ймовірності розвитку ГІТ. Без такої оцінки є високий ризик виникнення кровотеч через невідповідність терапевтичного застосування антикоагулянтів при тромбоцитопенії, іноді – при використанні негепаринових антикоагулянтів з високим ризиком кровотечі.

Вартість моніторингу рівня тромбоцитів низька. Базове визначення кількості тромбоцитів слід проводити перед призначенням терапії гепарином. Переважна більшість випадків ГІТ припадає на 4-14-й день від початку прийому гепарину, тому моніторинг тромбоцитів може бути обмежений цим часом. Якщо гепарин застосовували протягом попередніх 100 днів, моніторинг слід розпочати негайно, враховуючи серйозність стану, швидкість розвитку ускладнень і доступність виконання простого тесту.

## Рекомендації щодо діагностики ГІТ

1. У пацієнтів, які отримують будь-який гепарин, необхідно визначити базальний рівень тромбоцитів перед початком терапії (клас рекомендацій I, рівень доказовості A).

2. Контроль кількості тромбоцитів здійснюють принаймні через день з 4-го по 14-й день або до завершення терапії гепарином, залежно від того, що триває довше, у пацієнтів з терапією НФГ (IIС).

3. Контроль кількості тромбоцитів проводять принаймні через день з 4-го по 14-й день або до завершення терапії гепарином:

- у разі виконання серцево-легеневого шунтування у пацієнтів, які отримують НФГ (IIС);
- у терапевтичних і хірургічних пацієнтів з профілактичною чи лікувальною метою при застосуванні підшкірних ін'єкцій НФГ (IIС).

4. Проводять рутинний моніторинг кількості тромбоцитів у післяопераційних пацієнтів (крім пацієнтів після серцево-легеневого шунтування), які не потребують прийому НФГ (IIС).

5. Контроль рівня тромбоцитів через 24 години від початку призначення терапії гепарином виконують у післяопераційних пацієнтів і пацієнтів після легенево-серцевого шунтування, у яких застосовувалася терапія будь-якими видами гепарину у попередні 100 днів (IIС).

6. Не здійснюють рутинний контроль рівня тромбоцитів у медичних і акушерських пацієнтів, які отримують НМГ (IIС).

7. ГІТ слід запідозрити у разі зниження рівня тромбоцитів на 30% або більше від початкового та у пацієнтів з новим тромбозом, шкірною алергією та іншими непоширеними проявами ГІТ між 4-м і 14-м днями від початку гепаринотерапії та провести клінічну оцінку (IA).

8. Імовірність розвитку ГІТ розраховують при виникненні підозри на цей стан (IIС).

9. Якщо оцінка ймовірності ГІТ складає  $\leq 3$ , то не рекомендується подальше лабораторне дослідження для більшості пацієнтів, за винятком тих, які перебувають у відділенні інтенсивної терапії (IIВ).

10. Лабораторне дослідження для виключення ГІТ, незважаючи на попередню низьку оцінку ймовірності розвитку цього порушення, слід проводити у пацієнтів при екстракорпоральній мембранній оксигенації (IIС).

11. Якщо оцінка ймовірності розвитку ГІТ складає  $\geq 4$  балів, слід відмінити гепарин і призначити альтернативні антикоагулянти під час виконання лабораторного дослідження (IC).

## Лабораторні дослідження при ГІТ

Швидкі тести базуються на якісній демонстрації антитіл до комплексу ТФ4 – гепарин та дають можливість отримати результат протягом 1 години. Вони є доступними до виконання у звичайних діагностичних лабораторіях, мають високий ступінь чутливості. Недоліком цього методу є відсутність специфічності для тих антитіл, які викликають активацію тромбоцитів, та/або виявлення антитіл до гепарину, а також відсутність кількісної оцінки антитіл, що необхідна для визначення клінічного ризику розвитку ГІТ.

Аналіз на основі бічного потоку виявляє антитіла до комплексу ТФ4 – гепарин, які зв'язуються з наночастинками золота під час їхнього руху латерально (рідка фаза) вздовж мембрани. Комплекси IgG, іммобілізуєчись на мембрані, створюють видимі лінії. Чутливість методу складає 100% з мінімальним ризиком хибнопозитивних результатів. Головною умовою є використання свіжих зразків. Використання замороженого або ліофілизованого матеріалу недоцільне.

До кількісних швидких тестів належить латексний імунологічний аналіз, доступний на аналізаторі ACL TOP («Верфен», Велика Британія). При дослідженні потенційні антитіла до гепарину ТФ4 конкурують з латексними кульками, покритими ГІТ-подібними антитілами до ТФ4 полівінілсульфатних комплексів. У результаті антитіла пацієнта до комплексу ТФ4 – гепарин обернено пропорційно пригнічують «нормальну» аглютинацію. Таке дослідження автоматизоване, характеризується високою чутливістю та специфічністю, які значно перевищують ручні методики.

Також використовують метод імуноферментного аналізу (ІФА) для виявлення ТФ4-антитіл, які здатні їх розрізняти за класом. Цей метод характеризується високою чутливістю. Пацієнти, які застосовують гепарин, часто мають ТФ4-гепаринові антитіла різних класів, однак антитіла класу IgG мають переважну здатність до активації тромбоцитів. Таким чином, метод ІФА використовують для початкового дослідження ймовірності ГІТ з чутливістю методики  $>95\%$ , проте виявляють лише антитіла класу IgG (IB). Існує певна варіабельність результатів, що пояснюється виконанням аналізу різними наборами ІФА, але загалом позитивний результат підвищує імовірність того, що результат функціонального тесту буде також позитивним, тому діагноз може бути підтверджений. Позитивний результат ІФА з виявленням анти-ТФ4-антитіл має бути зіставлений з клінічною картиною та оцінкою ймовірності розвитку ГІТ (IA). Діагноз ГІТ можна виключити при негативному результаті ІФА (відсутності антитіл у досліджуваному матеріалі; IB). При видачі результату аналізу ІФА на антитіла до ТФ4 необхідно обов'язково вказувати оптичну щільність, отриману при проведенні дослідження.

Таблиця 1. Шкала оцінювання ймовірності ГІТ

Категорія	Оцінка, бали		
	2	1	0
Тромбоцитопенія	Зниження рівня тромбоцитів на $>50\%$ , зниження рівня тромбоцитів $\geq 20$ Г/л	Зниження вмісту тромбоцитів на 30-50%, зниження рівня тромбоцитів на 10-19 Г/л	Зниження вмісту тромбоцитів $<30\%$ , зниження рівня тромбоцитів $<10$ Г/л
Час зменшення кількості тромбоцитів та інші наслідки	Чіткий початок між 5-м і 10-м днями або $\leq 1$ дня (якщо гепарин вводили останні 30 днів)	Пов'язані з імунізацією, але не точно (наприклад, відсутність кількості тромбоцитів) чи початок тромбоцитопенії з 1-го дня, або зниження рівня тромбоцитів $\leq 1$ дня (якщо гепарин вводили 30-100 днів тому)	Зниження кількості тромбоцитів $\leq 4$ днів (без недавнього застосування гепарину)
Тромбози чи інші наслідки (наприклад, ураження шкіри)	Новий тромбоз, некроз шкіри після анафілактичної реакції на болюсне введення гепарину	Прогресуючий або рецидивуючий тромбоз, еритематозні ураження шкіри, підозрюваний, але ще не доведений тромбоз	Відсутні
Інші причини для тромбоцитопенії	Відсутні інші доведені причини для зниження рівня тромбоцитів	Очевидна можлива інша причина	Наявна певна інша причина

0-2 бали для кожної з 4 категорій, максимальна кількість балів 8. Оцінка ймовірності попереднього тестування: 6-8=висока, 4-5=середня, 0-3=низька.

Таблиця 2. Основні лабораторні дослідження, які використовуються для виявлення порушень ТФ4

Категорія тесту	Вид аналізу	Час виконання, години	Чутливість, %	Специфічність, %	Коментарі
Напівкількісний імунологічний аналіз	Імунологічний аналіз латерального потоку IgG (LFIA)	<1	95	83	Переважає надається свіжим зразкам
	Імунофльтрація частинок IgG, A, M (PIFA)	<1	27	72	Повідомляється про високий рівень хибнопозитивних результатів
	Імунологічний гель-аналіз IgG, A, M (PaGIA)	<1	100	90	Обмежена доступність
Кількісний імунологічний (автоматизований)	Латексний імунологічний аналіз IgG (LIA)	<1	95	95	Широко доступний
	Хемілюмінесцентний імунологічний аналіз IgG (CLIA)	<1	98	98%	Наближення до рівня SRA в діагностиці ГТ і бажаному методі при відсутності функціональної проби
Кількісний імунологічний аналіз (ELISA)	ІФА IgG	3-4	98	>90	На основі ІФА; переваги від високої дози гепарину
	ІФА IgG, A, M	3-4	97	87	Діапазон характеристик залежно від ізотипів і порогів
Функціональні тести	Гепарин-індукована активація тромбоцитів (HIPA)	2-3	>95	>95	Аналіз на основі мікротитраційного планшета вимагає джерела попередньо перевічених ТФ4-реактивних промитих донорських тромбоцитів. Деякі сприймають як золотий стандарт
	Агрегометрія пропускання світла (LTA)	2-3	69-85	100	Аналіз на основі агрегометра вимагає джерела попередньо перевічених ТФ4-реактивних донорських тромбоцитів
	Багатоелектродна агрегометрія (MEA)	2-3	81-90	~95	Агрегометрія цільної крові
	Аналіз вивільнення серотоніну (SRA)	4	100	>95	Оригінальний золотий стандарт, але недоступний через вимоги до радіоактивних ізоотопів; неізотопне визначення кінцевої точки може замінити потребу в IAS, включаючи проточну цитометрію, ВЕРХ та ELISA. Повідомлення про хибнопозитивні результати
	Проточна цитометрія	2-3	100	80	Хороша чутливість і специфічність, але обмежена доступність обладнання. Вимагає попередньо перевічених донорських тромбоцитів

Також доступним є імунохемілюмінесцентний аналіз, який потребує меншої витрати часу на виконання дослідження. Тривалість проведення аналізу складає 35 хв, що значно менше, ніж ІФА (2-4 години). Чутливість методу >95%, а специфічність перекожливо вища, ніж дослідження методом ІФА, та складає >94%. Імунохемілюмінесцентний метод найкраще поєднує чутливість, специфічність та доступність для виявлення ГТ за відсутності функціонального тестування.

Аналізи для визначення активації тромбоцитів можна розподілити на два типи. Одні визначають агрегацію тромбоцитів, інші — маркер, який свідчить про агрегацію тромбоцитів. Усі ці аналізи потребують джерела донорських тромбоцитів, які, як було доведено, реагують на наявність у сироватці крові пацієнта антитіл до ТФ4 додатково до гепарину. Усі аналізи залежать від виявлення активації тромбоцитів за наявності матеріалу від пацієнтів з ГТ та відповідної концентрації гепарину. Підтвердження ГТ відбувається шляхом демонстрації інгібування активації тромбоцитів у присутності надлишку концентрації гепарину (ІА). Джерелами донорських тромбоцитів можуть бути цільна кров, відмиті тромбоцити або збагачена тромбоцитами плазма. Рекомендується підтвердити донорські тромбоцити більш чутливим до ГТ-позитивного матеріалу перед використанням (ІВ).

Складність досліджень полягає в тому, що їх мають виконувати лише у центрах з відповідним досвідом. Використовують тест на індуковану гепарином активацію тромбоцитів, агрегометрію пропускання світла (чутливість складає 85%), багатоелектродну агрегометрію (специфічність методу 95%, чутливість від 80 до 90%), виявлення активації тромбоцитів за допомогою проточної цитометрії (специфічність 100%, а чутливість 80%; табл. 2).

Ключовими у виборі лабораторного дослідження є час виконання, витрати, досвід, доступність для клініциста, а також чутливість і специфічність методу. Усі тестування на виявлення ГТ слід проводити разом з оцінкою ймовірності розвитку ГТ (ІА). Результати про ГТ мають включати порогові значення для аналізу (ІВ). Повинна бути стратифікація результатів числового аналізу для підвищення чутливості, специфічності та негативного прогностичного значення (ІВ). Проведення функціональних тестів для підтвердження ГТ має здійснюватися експертними центрами (ІА).

Спонтанна ГТ є рідкісною формою аутоімунної ГТ, яка виникає без будь-якого впливу лікування гепарином, однак пов'язана з інфекцією, запаленням чи хірургічним втручанням. Цілом можливо, що глікозаміноглікани, які утворюються під час ортопедичних операцій, можуть спровокувати утворення антитіл до комплексу ТФ4 — гепарин. Так, є докази, що клітинні стінки бактерій і нуклеотиди ДНК/РНК зв'язуються з ТФ4, нагадуючи антигени ГТ, здатні викликати утворення антитіл до комплексу ТФ4 — гепарин.

Критерії діагностики спонтанної ГТ:

- 1) тромбоцитопенія (без будь-якого іншого пояснення);
- 2) тромбоз;
- 3) відсутність нещодавнього впливу гепарину;
- 4) наявність стійко позитивних ТФ4-гепаринових антитіл, виявлених методом ІФА (≥2 різних дослідження), стійко позитивний результат аналізу на активацію тромбоцитів (>80% пікового вивільнення серотоніну), демонструє сильну гепаринонезалежну активацію тромбоцитів (вивільнення серотоніну >50% при 0 МО/мл гепарину), а також додаткова гепаринозалежна активація тромбоцитів, що спостерігається при використанні розведеної сироватки крові;
- 5) наявність інших характерних ознак ГТ сироватки (інгібування при 100 МО/мл гепарину та з блокуванням Fc-рецепторів моноклональних антитіл).

У пацієнтів з вакцино-індукованими тромбоцитопенією та тромбозом необхідно провести тести на наявність антитіл до ТФ4, використовуючи метод ІФА. При підозрі на спонтанну ГТ не слід відкладати лікування до отримання результатів усіх діагностичних досліджень.

#### Менеджмент ГТ, включаючи спонтанну ГТ

ГТ — це протромботичний розлад. Терапевтична антикоагуляція із використанням альтернативних негепаринових антикоагулянтів потрібна особам із ГТ при підтвердженні діагнозу. У всіх випадках імовірної або підтверженої ГТ будь-якої форми слід уникати призначення гепарину. Доступні варіанти лікування включають застосування пероральних і парентеральних форм препаратів. Тривалість антикоагулянтної терапії має становити 3 місяці після класичного прояву ГТ з ускладненнями (ІА). Пацієнти після ГТ без тромботичних ускладнень мають отримувати антикоагулянтну терапію протягом 4 тижнів (ІВ). Важливо чітко зазначити про перенесення ГТ в амбулаторній карті хворого (ІС). Рекомендується оцінити та скласти індивідуальний план тривалості антикоагулянтної терапії у пацієнтів зі спонтанною ГТ, оскільки на сьогодні відсутні доказові рекомендації щодо лікування цього стану (ІС).

Згідно з даними досліджень з приводу використання прямих пероральних антикоагулянтів (пероральні інгібітори фактора Ха — ривароксабан, апіксабан та едоксабан; пероральний інгібітор тромбіну — дабігатран), для пацієнтів із ГТ з тромбозом і без нього корисно пам'ятати, що ці препарати не слід використовувати при артеріальному тромбозі при ГТ. Вибір антикоагулянту у пацієнтів з ГТ залежно від клінічної ситуації представлено у таблиці 3.

Альтернативні гепарину парентеральні антикоагулянти, такі як аргатробан, бівалірудин, данапароїд і фондапаринукс, слід застосовувати при невідкладній терапії у пацієнтів із ГТ (ІВ). Аргатробан, данапароїд і фондапаринукс рекомендуються як альтернатива для лікування спонтанної ГТ (ІС). Антагоніст вітаміну К з відповідним поєднанням з парентеральним негепариновим антикоагулянтом рекомендовано як пероральний антикоагулянт при ГТ після нормалізації або повернення до початкового

Таблиця 3. Вибір антикоагулянту у хворих на ГТ залежно від клінічної ситуації

Клінічна картина	Антикоагулянти, альтернативні гепарину
Пацієнти, які потребують інвазивних процедур або з ризиком кровотечі в найближчому майбутньому, і пацієнти з дуже високим ризиком кровотечі	Розглянути препарати з коротшим періодом напіввиведення, наприклад, аргатробан або бівалірудин
Госпіталізовані з порушенням функції нирок (кліренс креатиніну <30 мл/хв)	Аргатробан
Госпіталізовані з порушенням функції печінки	Бівалірудин, данапароїд або фондапаринукс
Пацієнти у стабільному стані без уражень інших органів	Фондапаринукс підскірною 1 раз на день або пероральні антикоагулянти після нормалізації чи повернення до початкової кількості тромбоцитів

рівня тромбоцитів (ІА). Пероральні антикоагулянти прямої дії рекомендовані до застосування у пацієнтів з клінічно стабільною ГТ (ІС). Застосування таких методів лікування, як внутрішньовенне введення імуноглобуліну чи плазмаферез, до кінця не зрозуміле. Ці методи лікування слід розглядати у пацієнтів з тяжким ГТ-синдромом, з чіткою клінічною картиною аутоімунної ГТ, коли відсутній доступ до негепаринових антикоагулянтів, або у разі значних кровотеч, коли застосування антикоагулянтів протипоказане.

**Повторний прийом гепарину після ГТ в анамнезі, в тому числі при менеджменті пацієнтів з ГТ в кардіохірургії, при черезшкірних коронарних втручаннях та при гемофільтрації.** Пацієнтам з ГТ в анамнезі слід уникати введення гепарину, якщо це не є обов'язковим (ІА). Рекомендується проводити скринінг на антитіла до комплексу ТФ4 — гепарин, що активують тромбоцити, якщо виникає необхідність у повторному введенні гепарину у пацієнтів з ГТ в анамнезі (ІА). При наявності антитіл до комплексу ТФ4 — гепарин та необхідності оперативного втручання слід не відкладати оперативне втручання, а застосовувати альтернативні антикоагулянти (ІВ). Пацієнтам з ГТ в анамнезі перед кардіохірургічним втручанням рекомендовано виконати функціональний аналіз на антитіла до комплексу ТФ4 — гепарин (ІС). Пацієнти з ГТ в анамнезі з негативним результатом на антитіла (зазвичай через >100 днів), які потребують кардіохірургічного, коронарного втручання, включаючи ангіографію та черезшкірне коронарне втручання, мають отримувати інтраопераційно НФГ, а не інші антикоагулянти, що менш досліджені для цієї мети. Передопераційну та післяопераційну антикоагуляцію слід здійснювати за допомогою інших антикоагулянтів, ніж НФГ або НМГ (ІВ). Пацієнтів з активною або нещодавню перенесеною ГТ (<100 днів), які потребують хірургічного втручання, слід оглянути, щоб оцінити можливість відкладення операції до зникнення антитіл, після чого операцію можна проводити згідно з вищенаданими рекомендаціями (ІВ). Застосування бівалірудину рекомендовано пацієнтам із активною або нещодавню перенесеною ГТ з позитивними антитілами до комплексу ТФ4 — гепарин, які потребують кардіохірургічного, коронарного втручання, включаючи ангіографію та черезшкірне коронарне втручання, якщо процедуру неможливо відкласти (ІВ). Рекомендується використання плазмаферезу чи інтравенне введення імуноглобуліну для пацієнтів з ГТ і необхідністю повторного застосування гепарину перед кардіо-пульмональним шунтуванням або судинним хірургічним втручанням, якщо бівалірудин недоступний; використання гепарину є необхідним під час операції зі зміною на негепариновий антикоагулянт після операції (ІС). У пацієнтів з ГТ в анамнезі, що потребують гемофільтрації, негепариновий антикоагулянт, такий як аргатробан, данапароїд або цитрат, рекомендовано застосовувати, оскільки повторне використання гепарину підвищує ризик рецидиву ГТ (ІС). Пацієнтам з активною ГТ, які потребують гемофільтрації, слід приймати негепариновий антикоагулянт, наприклад аргатробан або данапароїд, а не цитратний антикоагулянт (ІВ). Пропонуються аргатробан, данапароїд і фондапаринукс як альтернатива для лікування ГТ під час вагітності (ІС). Письмовий план лікування під час пологів і у післяпологовий період повинен враховувати фармакокінетичні властивості данапароїду, фондапаринуксу або аргатробану (ІС).

Реферативний огляд Arachchilage D.J. et al. Diagnosis and management of heparin-induced thrombocytopenia: Third edition. Br J Haematol. 2024 Feb; 204(2): 459-475. DOI: 10.1111/bjh.19180.

# Трифлуридин/типірацил і бевацизумаб при рефрактерному метастатичному колоректальному раку: дослідження SUNLIGHT

**У попередньому дослідженні III фази лікування трифлуридином/типірацилом (FTD/TPI) сприяло подовженню виживаності пацієнтів з метастатичним колоректальним раком (мКРР). Попередні дані поодиноких і рандомізованих досліджень II фази свідчать про те, що лікування FTD/TPI з бевацизумабом має потенціал для збільшення виживаності. Пацієнтів рандомізували у дві групи, одна з яких отримувала FTD/TPI з бевацизумабом, а інша тільки FTD/TPI. Первинною кінцевою точкою була загальна виживаність (ЗВ) пацієнтів. Вторинними кінцевими точками стали виживаність без прогресування (ВБП) і безпека терапії.**

Пацієнти з метастатичним колоректальним раком зазвичай отримують хіміотерапію першої та другої лінії на основі фторурацилу (з оксаліплатином та іринотеканом), терапію на основі інгібіторів фактора росту ендотелію судин (VEGF; переважно бевацизумаб) та таргетну терапію на основі інгібітора рецептора епідермального фактора росту (EGFR; остання – у пацієнтів з пухлинами «дикого» типу *RAS*). Пацієнти, у яких спостерігається прогресування захворювання після отримання цих видів терапії, вважаються рефрактерними до лікування; однак багато з них мають хороший стан і можна розглянути можливість їх подальшого лікування. Варіанти лікування рефрактерного захворювання третьої та четвертої лінії включають тротерне введення хіміотерапевтичних препаратів, таких як оксаліплатин, повторну терапію анти-EGFR препаратами у пацієнтів з «диким» типом *RAS*, а також таргетну терапію для пацієнтів з клінічно помітними змінами пухлини. Однак більшість пацієнтів отримують регорафеніб, пероральний інгібітор мультикінази з антиангіогенною активністю, або FTD/TPI.

FTD/TPI – це пероральна комбінація трифлуридину, цитотоксичного аналога нуклеїнової кислоти, і типірацилу, інгібітора тимідинфосфорилази, який запобігає ферментативному розщепленню

трифлуридину. FTD/TPI було схвалено як монотерапію третьої лінії при рефрактерному мКРР на основі результатів дослідження III фази RECURSE. У ньому ЗВ була значно довшою при терапії FTD/TPI, ніж при використанні плацебо, незалежно від мутаційного статусу *RAS*, а FTD/TPI мав сприятливий профіль безпеки. Побічні ефекти (ПЕ) були здебільшого пов'язані з мієлосупресією.

Постійне інгібування ангиогенезу після прогресування може бути ефективною стратегією лікування мКРР. Підтримка інгібування VEGF за допомогою бевацизумабу після прогресування захворювання продемонструвала клінічну ефективність у пацієнтів із мКРР. Крім того, результати рандомізованого дослідження III фази регорафенібу та рандомізованого дослідження III фази фруквінтинібу (інгібітор рецепторів VEGF) показали, що ЗВ була довшою при застосуванні кожного із цих препаратів, ніж при найкращій підтримуючій терапії. Таким чином, комбінація бевацизумабу з FTD/TPI може мати значні клінічні переваги.

Дослідження III фази SUNLIGHT було розроблено для оцінки ефективності та безпеки FTD/TPI у комбінації з бевацизумабом порівняно з монотерапією FTD/TPI у пацієнтів із рефрактерним мКРР.

## Методи

Умовою участі в дослідженні були гістологічне підтвердження неоперабельної аденокарциноми товстої або прямої кишки, отримання не більше двох попередніх курсів хіміотерапії з приводу поширеного колоректального раку та прогресування захворювання на тлі попереднього курсу або пов'язані з ним ПЕ. Попереднє лікування мало включати фторпіримідин, іринотекан, оксаліплатин, моноклональне антитіло до VEGF (не обов'язково бевацизумаб) або моноклональне антитіло до EGFR (для пацієнтів із статусом *RAS* «дикого» типу). Лікування могло включати неoad'ювантну або ад'ювантну хіміотерапію, якщо хвороба рецидивувала під час лікування або протягом 6 місяців після останнього застосування неoad'ювантної чи ад'ювантної терапії. Критеріями включення були відомий статус *RAS*, вік від 18 років, адекватний функціональний стан (ФС) організму (0 або 1 бал за шкалою Східної кооперативної онкологічної групи – ECOG).

Пацієнтів розподілили на дві групи для отримання FTD/TPI з бевацизумабом або лише FTD/TPI. Рандомізацію стратифікували відповідно до географічного регіону (Північна Америка, Європейський Союз чи решта країн світу), часу з моменту діагностики першого метастазу (<18 або ≥18 міс) і статусу *RAS* («дикий» тип або мутація). FTD/TPI застосовували перорально двічі на день у початковій дозі 35 мг/м<sup>2</sup> площі поверхні тіла з 1-го по 5-й і з 8-го по 12-й день через кожні 28 днів. Бевацизумаб у дозі 5 мг/кг маси тіла вводили внутрішньовенно у 1-й та 15-й дні. 28-денний цикл лікування тривав до прогресування захворювання або розвитку неприйнятної токсичності чи відмови від участі в дослідженні.

Первинною кінцевою точкою була ЗВ, визначена як час від рандомізації до смерті з будь-якої причини. Вторинні кінцеві точки включали ВБП за оцінкою дослідника, об'єктивну відповідь і контроль захворювання згідно з критеріями оцінки відповіді при солідних пухлинах, якість життя та безпеку (оцінку ПЕ, лабораторні тести, фізикальне обстеження). Контроль пацієнтів здійснювали через кожні 8 тижнів під час дослідження до настання смерті або до завершення дослідження.

Основна мета дослідження полягала в підтвердженні переваги терапії FTD/TPI з бевацизумабом над FTD/TPI окремо щодо ЗВ, незалежно від того, чи відбулася супутня подія (визначена як застосування додаткової протипухлинної терапії, припинення лікування або перехід між досліджуваними групами).

## Результати

492 пацієнти були включені у дослідження та розподілені на дві групи з урахуванням демографічних і клінічних характеристик. Час від виявлення першого метастазу до рандомізації становив 18 міс або більше в 57,5% пацієнтів, а 30,7% мали «дикий» тип *RAS*.

Отримані дані продемонстрували статистично значуще покращення показників виживаності в групі комбінованого лікування порівняно з групою, що одержувала стандартну терапію FTD/TPI. Медіана ЗВ становила 10,8 міс у групі комбінованого лікування проти 7,5 міс у групі FTD/TPI (відношення ризиків – ВР – 0,61; 95% довірчий інтервал – ДІ – 0,49-0,77;  $p < 0,001$ ; рис. А). Аналогічно медіана ВБП була вищою в групі комбінованого лікування – 5,6 проти 2,4 міс у групі FTD/TPI (ВР 0,44; 95% ДІ 0,36-0,54;  $p < 0,001$ ; рис. Б).

Найпоширенішими ПЕ в обох групах були нейтропенія, нудота й анемія; летальних випадків, пов'язаних із лікуванням, не спостерігалось. Крім того, комбіноване лікування сприяло кращому збереженню фізичного статусу пацієнтів відповідно до критеріїв ECOG: медіана часу до його погіршення з 0/1 до ≥2 балів становила 9,3 міс у групі комбінованого лікування проти 6,3 міс у групі FTD/TPI (ВР 0,54; 95% ДІ 0,43-0,67).

## Висновки

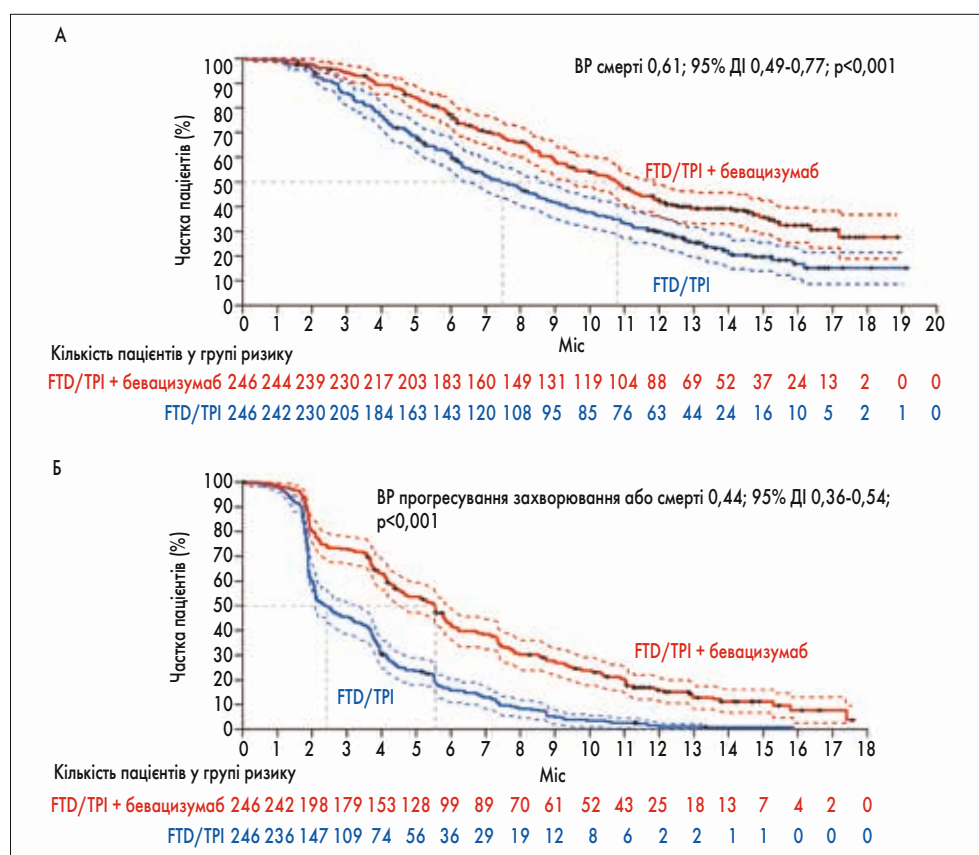
Результати клінічного дослідження SUNLIGHT є примітними з кількох причин. По-перше, було продемонстровано перевагу досліджуваного режиму над стандартною доведеною терапією. По-друге, у попередніх дослідженнях застосування бевацизумабу після другої лінії лікування мКРР не забезпечувало достатньої ефективності. По-третє, 69% пацієнтів у цьому дослідженні мали пухлини з мутаціями *RAS*, що перевищує загальноприйняту частку у популяції хворих на мКРР. Це особливо важливо, оскільки в рандомізованих дослідженнях додавання бевацизумабу до хіміотерапії забезпечувало лише незначне подовження ЗВ пацієнтів із мутаціями *RAS*. По-четверте, покращення ЗВ, спостережуване у цьому дослідженні, перевищує рівень переваги, виявлений в інших дослідженнях, де використовували комбінації бевацизумабу з активними контрольними препаратами, навіть при застосуванні в першій лінії терапії. Отже, результати в популяції пацієнтів з рефрактерним перебігом захворювання є настільки обнадійливими, що в оновлених міжнародних рекомендаціях з'явилася нова схема лікування пацієнтів із мКРР третьої лінії, а саме – трифлуридин/типірацил + бевацизумаб.

За матеріалами Prager G.W., Taieb J., Fakhri M. et al. Trifluridine-Tipiracil and Bevacizumab in Refractory Metastatic Colorectal Cancer. *N Engl J Med.* 2023 May 4; 388(18): 1657-1667. DOI: 10.1056/NEJMoa2214963.

Підготувала Оксана Кравчук

Підготовлено за замовленням ТОВ «Серв'є Україна»

OncoST-NonP-C1-2 (2023-2024)-28



# Новий стандарт третьої лінії лікування пацієнтів із метастатичним колоректальним раком



У 2023 році на щорічній зустрічі Американського товариства клінічної онкології було представлено результати дослідження SUNLIGHT (NCT04737187). Це рандомізоване міжнародне відкрите дослідження III фази, в якому вивчали перевагу комбінації трифлуридин/типірацил + бевацизумаб над монотерапією трифлуридином/типірацилом у лікуванні пацієнтів із рефрактерним мКРР. Результати дослідження опубліковано в The New England Journal of Medicine 4 травня 2023 року.

Завідувач науково-клінічного відділу торакоабдомінальної онкології клініки онкохірургії

ДНП «Національний інститут раку» (м. Київ), кандидат медичних наук Андрій Петрович Безносенко та завідувачка відділення хіміотерапії № 1 КНП «Київський міський клінічний онкологічний центр», доцент кафедри онкології Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика Ольга Володимирівна Пономарьова прокоментували важливість дослідження SUNLIGHT для клінічної практики і те, як його результати можуть вплинути на парадигму третьої лінії лікування пацієнтів з мКРР.

❗ «Це дослідження може повністю змінити лікування мКРР після другої лінії», — зазначив А.П. Безносенко.

❗ «Комбінація трифлуридин/типірацил + бевацизумаб вже входить до оновлених європейських та американських рекомендацій щодо третьої лінії лікування пацієнтів з мКРР, і незабаром ми матимемо українські протоколи, які міститимуть цю комбінацію як стандарт лікування мКРР після другої лінії», — запевнила О.В. Пономарьова.

? Який механізм дії трифлуридину/типірацилу і як обґрунтоване додавання до нього бевацизумабу?

Андрій Безносенко

— Трифлуридин/типірацил — це препарат класу фторпіримідинів, який діє більше на ДНК, ніж на РНК ракових клітин. Це новий спосіб дії фторпіримідинів, що відрізняється від такого 5-фторурацилу, S-1 або капецитабіну, які зазвичай застосовуються для лікування колоректального раку.

З нашого досвіду використання інших фторпіримідинів у комбінації з бевацизумабом покращує результати лікування пацієнтів (ВБП і ЗВ). До того ж, попередні дані рандомізованих досліджень II фази свідчать про те, що лікування комбінацією трифлуридин/типірацил + бевацизумаб має потенціал для подовження ЗВ.

? Яку популяцію пацієнтів охопило дослідження SUNLIGHT?

Андрій Безносенко

— У дослідженні SUNLIGHT брали участь пацієнти з гістологічно підтвердженою нерезектабельною аденокарциномою товстої або прямої кишки, якщо вони отримали максимум дві попередні схеми хіміотерапії з приводу поширеного колоректального раку і мали прогресування захворювання або неприємні побічні ефекти. Здебільшого пацієнти до включення в дослідження отримували хіміотерапію за стандартними схемами із фторурацилом, лейковорином та оксаліплатином (FOLFOX) або лейковорином, фторурацилом та іринотеканом (FOLFIRI), або бевацизумаб вже у першій і другій лініях.

? Про які ключові результати ефективності застосування трифлуридину/типірацилу і бевацизумабу в дослідженні SUNLIGHT повідомлялося раніше?

Андрій Безносенко

— Вже перші дані дослідження показали покращення ЗВ при додаванні бевацизумабу до трифлуридину/типірацилу у третій лінії терапії. Покращення було клінічно значущим та неочікуваним у таких тяжких пацієнтів, які вже отримали дві попередні лінії терапії. Дослідники повідомляли про виживаність майже 11 міс, що було добрим показником для цієї популяції хворих на мКРР.

Також важливо зазначити, що в групі пацієнтів, які приймали комбінацію трифлуридин/типірацил + бевацизумаб, ВБП подовжилася і склала 5,6 міс. Час до погіршення функціонального стану за шкалою ECOG, тобто час, протягом якого у пацієнтів посилюється втомлюваність і погіршується якість життя, подовжився і становив 9,3 міс. Всі результати є послідовними та клінічно переконливими.

? Що було підставою для проведення пост-хок аналізу функціонального статусу за ECOG у дослідженні SUNLIGHT і які ключові висновки були зроблені?

Андрій Безносенко

— Дослідники вивчали динаміку ФС хворих за шкалою ECOG, чи відбулося погіршення і у скількох пацієнтів. Також хотіли визначити ФС за ECOG пацієнтів із прогресуванням захворювання. Це важливо, тому що пацієнт, який має низький показник за шкалою ECOG, може не отримати подальшу терапію.

❗ В обох групах дослідження SUNLIGHT, навіть більше в групі комбінованого лікування, частка пацієнтів з хорошим ФС наприкінці лікування була великою. Це означало, що більшість

із цих пацієнтів мали отримати наступну лінію терапії іншим препаратом після прогресування захворювання. Це обнадійливі дані, тому що призначаючи третю лінію терапії, як у дослідженні SUNLIGHT, ми надаємо пацієнту можливість отримати наступну лінію терапії.

Більше того, пацієнти, які мали хороший ФС за ECOG (0 або 1), загалом зберігали його до кінця дослідження, у них спостерігалось більше подовження ЗВ, ніж у загальній популяції. Тож всі пацієнти отримали користь від нової комбінації трифлуридин/типірацил + бевацизумаб із мінімальним збільшенням частоти ПЕ лікування, що також важливо для пацієнтів з поширеним колоректальним раком.

? Що слід знати про профіль безпеки комбінації трифлуридин/типірацил + бевацизумабу?

Ольга Пономарьова

— Клінічно пацієнти, як правило, добре переносять трифлуридин/типірацил. Цей препарат характеризується відносно низькою частотою токсичних проявів. Основним із них є нейтропенія, яка може бути перешкодою для продовження лікування, але не є реальною проблемою з погляду пацієнтів, оскільки вони не відчувають, що рівень лейкоцитів низький. Ми маємо здійснювати моніторинг показників крові до лікування та у разі необхідності з метою контролю токсичності, але не рідше ніж перед початком кожного п'ятиденного циклу лікування. Не слід розпочинати лікування, якщо абсолютне число нейтрофілів становить <math>1,5 \times 10^9 / л</math>.

При застосуванні трифлуридину/типірацилу у комбінації з бевацизумабом найпоширенішими побічними реакціями (≥2%), які призводили до припинення лікування, зниження дози, відтермінування або переривання терапії, були нейтропенія, втома, тромбоцитопенія, нудота й анемія. Проте наш досвід застосування обох препаратів дозволяє ефективно долати різні види ПЕ.

? Як комбінація трифлуридин/типірацил + бевацизумабу вплине на парадигму лікування мКРР у майбутньому?

Андрій Безносенко

— Результати цього дослідження можуть повністю змінити алгоритм лікування мКРР після другої лінії.

Ольга Пономарьова

— Кілька років тому лікування після другої лінії було останнім шансом для пацієнтів із мКРР. Зараз ми маємо надійний стандарт третьої лінії терапії — трифлуридин/типірацил у комбінації з бевацизумабом. Ця комбінація може бути використана у понад 90% наших пацієнтів, тому що ця схема не підходить особам із попередньою непереносимістю бевацизумабу або з порушеннями функцій кісткового мозку, що трапляється рідко.

❗ Завдяки подовженню ЗВ до 10,8 міс у групі пацієнтів, що приймали трифлуридин/типірацил + бевацизумаб, добрий переносимості фактично ця комбінація може вважатися новим стандартом та дає надію пацієнтам на отримання четвертої або п'ятої лінії лікування.

? Яке основне повідомлення ви хотіли б донести до колег в Україні про комбінацію трифлуридин/типірацил + бевацизумабу і дослідження SUNLIGHT?

Ольга Пономарьова

— Комбінація трифлуридин/типірацил + бевацизумаб вже входить до оновлених європейських та американських рекомендацій щодо третьої лінії лікування пацієнтів з мКРР і незабаром ми матимемо українські протоколи, які міститимуть цю комбінацію як стандарт лікування мКРР після другої лінії. Тепер у разі прогресування захворювання на тлі лікування FOLFOX і FOLFIRI з таргетними препаратами відповідно до молекулярного статусу ми можемо безпечно та з упевненістю в ефективності призначити трифлуридин/типірацил + бевацизумаб.

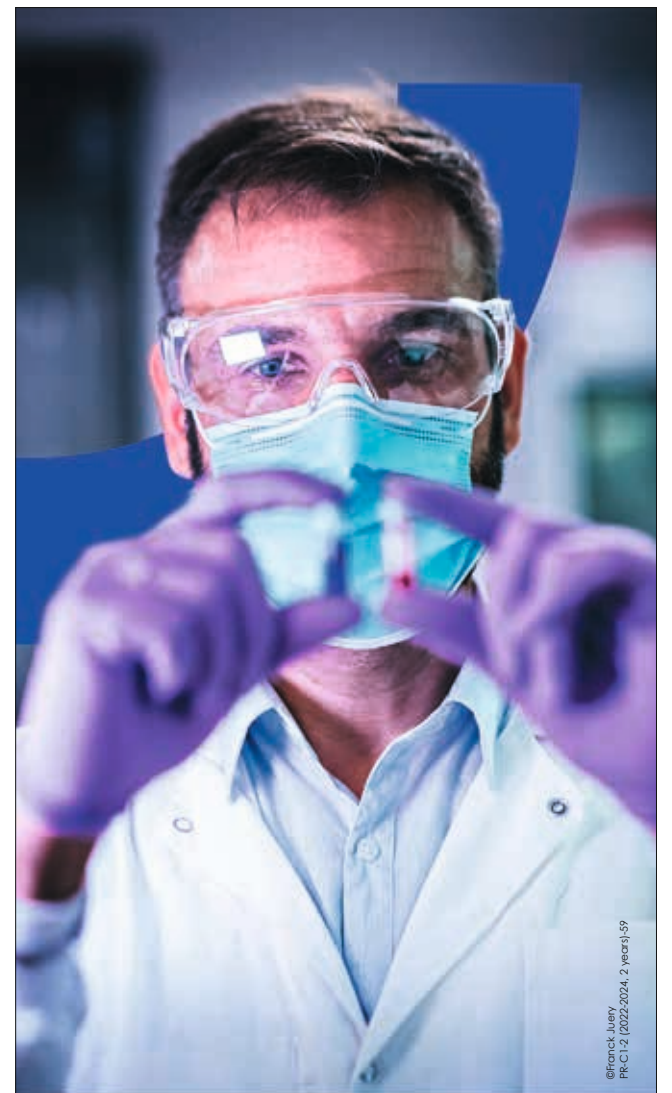


А.П. Безносенко



О.В. Пономарьова

❗ Основні обнадійливі дані дослідження SUNLIGHT — це подовження ЗВ до 10,8 міс і ВБП до 5,6 міс, відтермінування погіршення ФС пацієнтів за шкалою ECOG від 0 або 1 до 2 чи більше до 9,3 міс у групі комбінованої терапії. Саме ці результати дозволили затвердити схему трифлуридин/типірацил + бевацизумаб як новий стандарт лікування дорослих пацієнтів із мКРР, які попередньо отримували два режими протипухлинної терапії, включаючи хіміотерапію на основі фторпіримідину, оксаліплатину й іринотекану, анти-VEGF та/або анти-EGFR препарати.



## Віддані терапевтичному прогресу задля задоволення потреб пацієнтів

Товариство з обмеженою відповідальністю «Серв'є Україна». 04070, м. Київ, вул. Набережно-Хрещатицька, 41. Тел.: (044) 490-34-41. За додатковою інформацією відвідайте сайт: www.servier.ua.

Copyright © 2023  
ТОВ «Серв'є Україна». Усі права захищені.

**SERVIER**  
moved by you



## **TAKEDA — ГЛОБАЛЬНА БІОФАРМАЦЕВТИЧНА КОМПАНІЯ-ЛІДЕР, У ЦЕНТРИ УВАГИ ЯКОЇ ЗНАХОДИТЬСЯ ПАЦІЄНТ ТА ЙОГО ПОТРЕБИ.**

Takeda фокусує свою діяльність на розробці та дослідженнях (R&D) інноваційних препаратів, аби надавати доступ до інноваційної терапії ще більшій кількості пацієнтів. Компанія має три науково-дослідні центри та 36 виробничих майданчиків по всьому світу й щороку інвестує приблизно \$4,5 млрд у науково-дослідний (R&D) сектор.

У всіх наших діях ми керуємось **4-ма ПРІОРИТЕТАМИ:**

- пацієнт;
- довіра;
- репутація;
- бізнес.

### **R&D НАПРЯМИ TAKEDA ГЛОБАЛЬНО:**



ГАСТРО-  
ЕНТЕРОЛОГІЯ



НЕВРОЛОГІЯ



**ОНКОЛОГІЯ**



РІДКІСНІ  
ЗАХВОРЮВАННЯ



ТЕРАПІЯ  
ДЕРИВАТАМИ  
ПЛАЗМИ КРОВІ



ВАКЦИНИ

### **ПРІОРИТЕТНІ НАПРЯМИ TAKEDA В ОНКОЛОГІЇ:**

- Лімфома Ходжкіна
- Т-клітинна лімфома
- Множинна мієлома
- Хронічний мієлолейкоз
- Мієлопроліферативні захворювання
- Рак легені
- Солідні пухлини

**ПАЦІЄНТ — У ЦЕНТРИ УВАГИ ВСЬОГО, ЩО МИ РОБИМО**

Контакти ТОВ «Такеда Україна»:  
03110, м. Київ, вул. Солом'янська, 11, тел.: (044) 390 0909; [www.takeda.ua](http://www.takeda.ua)

© ТОВ «Такеда Україна» травень 2024. Всі права захищені.

«ТАКЕДА» та  є зареєстрованими торговельними марками компанії «Takeda Pharmaceutical Company Limited».



VV-MEDMAT-105311  
На правах реклами

# Іксазоміб + леналідомід + дексаметазон у рутинній клінічній практиці: ефективність при рецидивній/рефрактерній множинній мієломі

## За результатами дослідження INSIGHT-RMG

**Інгібітори протеасом є класом препаратів, що використовується для лікування множинної мієломи (ММ) – злоскісного новоутворення, яке розвивається з плазматичних клітин кісткового мозку. Іксазоміб, перший пероральний інгібітор протеасом, схвалений для терапії ММ у комбінації з леналідомідом і дексаметазоном у дорослих пацієнтів, які отримали щонайменше одну попередню лінію терапії.**

Дослідження INSIGHT-RMG, проведене в умовах рутинної клінічної практики, продемонструвало: ефективність і профіль безпеки комбінації іксазомібу, леналідоміду та дексаметазону у раніше лікованих пацієнтів з ММ були зіставними з такими в клінічному дослідженні III фази TOURMALINE-MM1, на основі якого було

надано схвалення цій комбінації препаратів. Ці дані мають важливе значення, оскільки вони вказують на те, що пацієнти з ММ у клінічній практиці можуть отримати подібну користь від даної терапії, як і учасники клінічних досліджень, незважаючи на потенційно гірший загальний стан здоров'я.

Результати лікування ММ у рутинній клінічній практиці часто відрізняються від даних, отриманих у клінічних дослідженнях, причому у пацієнтів з повсякденної практики спостерігаються гірші віддалені результати [1, 2]. Ця розбіжність може бути зумовлена відмінностями в характеристиках пацієнтів і строгими критеріями відбору для участі в клінічних дослідженнях. Зокрема, значна частка пацієнтів (40%) у реєстрах та за даними сучасних досліджень не відповідає стандартним критеріям включення до рандомізованих досліджень [3]. Аналогічно аналіз понад 3000 пацієнтів, які увійшли до глобального проспективного дослідження INSIGHT-MM (NCT02761187), показав, що 39% пацієнтів з ММ, які лікуються в рутинній клінічній практиці, не підпадають під критерії участі в дослідженнях [4]. Крім того, ретроспективний аналіз електронних медичних карток у США продемонстрував: від 47,9 до 72,3% пацієнтів з повсякденної практики з рецидивуючою/рефрактерною (р/р) ММ не відповідають критеріям прийнятності для участі в клінічних дослідженнях [5]. Таким чином, дослідження за даними спостережень можуть надати важливу інформацію про ефективність і безпеку нових методів лікування в рутинній клінічній практиці, оскільки вони мають менш строгі критерії включення і, отже, охоплюють більш різноманітну популяцію пацієнтів, які часто недостатньо представлені в клінічних дослідженнях (наприклад, літніх та ослаблених пацієнтів, пацієнтів із супутніми та/або прогресуючими захворюваннями, а також представників певних етнічних меншин чи рас) [3, 6, 7].

Відмінності в результатах між реальними умовами та умовами клінічних досліджень можуть також виникати через варіації тривалості терапії. Фактори, які можуть обмежувати тривалість лікування в рутинній практиці, включають вплив лікувального закладу, оскільки академічні та громадські центри мають різний рівень досвіду у застосуванні нових схем лікування та керуванні побічними ефектами, а також відмінності у перевагах пацієнта/лікаря щодо підходів «від лікування до прогресування». Крім того, більший тягар супутньої патології може вплинути на переносимість, зручність і практичність терапії в реальних умовах, що може призвести до передчасного припинення лікування. Тому результати досліджень за даними спостережень здатні краще інформувати про справжню терапевтичну користь, яка може бути досягнута, і допомогти у прийнятті рішень щодо лікування в повсякденній практиці [8].

Іксазоміб схвалений у понад 70 країнах у комбінації з леналідомідом і дексаметазоном для лікування пацієнтів з ММ, які отримали принаймні одну попередню лінію терапії [10]. Схвалення ґрунтувалося на результатах дослідження III фази TOURMALINE-MM1. У ньому порівнювали іксазоміб + леналідомід + дексаметазон (IRd) та плацебо + леналідомід + дексаметазон (плацебо-Rd) у дорослих з р/рММ, котрі попередньо отримали від одного до трьох курсів лікування [11]. Дослідження продемонструвало значно довшу виживаність без прогресування (ВБП) та покращення частоти відповіді при застосуванні IRd порівняно з плацебо-Rd (медіана ВБП 20,6 проти 14,7 місяця; відношення ризиків 0,74; 95% довірчий інтервал (ДІ) 0,587-0,939;  $p=0,01$ ). Також значно покращилася частота відповіді (загальна частота відповіді (ЗЧВ) 78 проти 72%; частота дуже хорошої часткової або кращої відповіді ( $\geq$ ДХЧВ) 48 проти 39%) при обмеженій додатковій токсичності в групі IRd [11].

Нові дані сучасних досліджень пацієнтів з ММ, які отримували іксазоміб, свідчать про те, що результати в рутинній практиці можуть бути в цілому порівнянними з тими, що спостерігалися в дослідженні TOURMALINE-MM1. Однак глобальних даних за тривалий час у великій, різноманітній і неселективній

Характеристика	Всі (n=263)	Друга лінія (n=115)	Третя лінія (n=93)	Четверта лінія (n=29)	Більше ніж четверта лінія (n=26)
Чоловіки, n (%)	146 (56)	59 (51)	48 (52)	23 (79)	16 (62)
Середній вік на початку терапії IRd, років (діапазон)	68 (40-87)	70 (41-84)	67 (40-87)	67 (45-79)	67 (52-81)
<b>Вік на початку лікування IRd, років, n (%)</b>					
<50	18 (7)	9 (8)	7 (8)	2 (7)	0
50-65	90 (34)	32 (28)	35 (38)	11 (38)	12 (46)
66-75	115 (44)	52 (45)	36 (39)	15 (52)	12 (46)
>75	40 (15)	22 (19)	15 (16)	1 (3)	2 (8)
<b>Стадія за ISS на момент встановлення діагнозу, n (%)</b>					
I	73 (34)	32 (30)	24 (37)	6 (29)	11 (44)
II	67 (31)	40 (38)	19 (29)	3 (14)	5 (20)
III	76 (35)	33 (31)	22 (34)	12 (57)	9 (36)
<b>Медіана часу від встановлення первинного діагнозу, місяці (діапазон)</b>					
	n=260 35,8 (3,0-387,4)	n=115 28,3 (3,0-196,6)	n=90 43,4 (5,2-234,8)	n=29 53,7 (8,6-387,4)	n=26 83,8 (26,9-378,8)
<b>Заклад для терапії IRd, n (%)<sup>†</sup></b>					
Академічний/університетський	225 (86)	102 (89)	79 (85)	23 (79)	21 (81)
Громадська лікарня/клініка	38 (14)	13 (11)	14 (15)	6 (21)	5 (19)
<b>Пацієнти, які отримували IRd у клінічному дослідженні, n (%)</b>					
	n=134 5 (4)	n=72 3 (4)	n=35 2 (6)	n=10 0 (0)	n=17 0 (0)
<b>Стан за ECOG на початку року, бали, при застосуванні IRd, n (%)</b>					
0	63 (29)	24 (23)	26 (37)	9 (43)	4 (21)
1	123 (57)	60 (57)	39 (55)	11 (52)	13 (68)
2	27 (13)	18 (17)	6 (8)	1 (5)	2 (11)
3	3 (1)	3 (3)	0	0	0
<b>Тип М-протеїну на початку терапії IRd, n (%)</b>					
IgG	150 (69)	62 (61)	49 (72)	17 (74)	22 (85)
IgA	43 (20)	26 (26)	12 (18)	3 (13)	2 (8)
Легкі ланцюги	19 (9)	11 (11)	4 (6)	2 (9)	2 (8)
Інший	6 (3)	2 (2)	3 (4)	1 (4)	0
<b>Цитогенетичні особливості до/на початку терапії IRd, n (%)<sup>*</sup></b>					
Цитогенетичні аномалії високого ризику	19 (7)	11 (10)	4 (4)	1 (3)	3 (12)
Цитогенетичні аномалії стандартного ризику	63 (24)	32 (28)	20 (22)	6 (21)	5 (19)
Дані недоступні	181 (69)	72 (63)	69 (74)	22 (76)	18 (69)
<b>Тип рецидиву, n (%)<sup>§</sup></b>					
Клінічний рецидив	154 (59)	77 (67)	48 (52)	11 (38)	18 (69)
Біохімічний рецидив	109 (41)	38 (33)	45 (48)	18 (62)	8 (31)
<b>Екстремедулярне захворювання на початку терапії IRd, n (%)<sup>‡</sup></b>					
	n=212 45 (21)	n=94 18 (19)	n=72 18 (25)	n=23 0	n=23 9 (39)
<b>Лікування, отримане в будь-якій попередній лінії до IRd, n (%)</b>					
Бортезоміб	238 (90)	100 (87)	86 (92)	27 (93)	25 (96)
Трансплантація стовбурових клітин	145 (55)	47 (41)	56 (60)	20 (69)	22 (85)
Алогенна трансплантація стовбурових клітин	2 (<1)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	1 (4)
Талідомід	121 (46)	25 (22)	57 (61)	20 (69)	19 (73)
Леналідомід	71 (27)	14 (12)	21 (23)	17 (59)	19 (73)
Карфілзоміб	24 (9)	6 (5)	8 (9)	3 (10)	7 (27)
Даратумумаб	22 (8)	4 (3)	5 (5)	5 (17)	8 (31)
Помалідомід	5 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	5 (19)
<b>Рефрактерність до попередньої терапії, n (%)<sup>#</sup></b>					
PI	27 (10)	8 (7)	9 (10)	3 (10)	7 (27)
Леналідомід	19 (7)	2 (2)	5 (5)	6 (21)	6 (23)

CRAB – гіперкальціємія, ниркова недостатність, анемія, ураження кісток; ECOG – Східна кооперативна онкологічна група; ISS – Міжнародна система стадіювання; PI – інгібітор протеасом.

<sup>†</sup>71% пацієнтів з INSIGHT-MM і 100% пацієнтів з RMG отримували лікування в академічних/університетських закладах; 29% пацієнтів з INSIGHT-MM і 0% пацієнтів з RMG отримували лікування в громадських лікарнях/клініках.

<sup>\*</sup>Цитогенетичні аномалії високого ризику були встановлені за допомогою флуоресцентної гібридизації *in situ* і визначені як del(17p), t(4;14), t(14;16), виявлені в будь-який час до лікування IRd. Для INSIGHT-MM цитогенетичні результати оцінювали при рецидиві, тоді як для RMG їх можна було оцінювати в будь-який час.

<sup>§</sup>Клінічний рецидив реєструвався для пацієнтів з критеріями CRAB, екстремедулярним захворюванням або з обома параметрами на момент початку терапії IRd; біохімічний рецидив реєструвався для пацієнтів без цих параметрів.

<sup>‡</sup>Екстремедулярне захворювання вважалось будь-яким з варіантів: екстремедулярне утворення, не пов'язане з кістками, кісткове екстремедулярне пухлинне утворення або обидва.

<sup>#</sup>Рефрактерність визначалася як прогресування під час або протягом 60 днів після припинення режиму, що містить PI (бортезоміб або карфілзоміб) чи леналідомід.

Продовження на стор. 16.

# Іксазоміб + леналідомід + дексаметазон у рутинній клінічній практиці: ефективність при рецидивній/рефрактерній множинній мієломі

## За результатами дослідження INSIGHT-RMG

Продовження. Початок на стор. 15.

популяції пацієнтів недостатньо. Тому було проведено об'єднаний аналіз дослідження INSIGHT-MM та Чеського реєстру моноклональних гаммапатій (RMG), щоб оцінити ефективність та безпеку IRd у пацієнтів з р/рММ у рутинній клінічній практиці.

### Методи

#### Дизайн дослідження та популяція пацієнтів

Це був об'єднаний аналіз даних пацієнтів з р/рММ, які отримували IRd у проспективному дослідженні INSIGHT-MM, та RMG [17, 18]. Проаналізовані дані дослідження INSIGHT-MM з 1 липня 2016 по вересень

2019 року для і Чеського RMG з 1 травня 2007 по 5 лютого 2020 року. Для цього аналізу були відібрані дорослі пацієнти з р/рММ, у яких застосували  $\geq 1$  попередню лінію терапії та які отримували IRd.

#### Збір даних і кінцеві точки

Були зібрані індивідуальні дані пацієнтів з р/рММ (демографічні показники, характеристики захворювання, історія лікування, його ефективність і безпека), які отримали IRd. Ефективність оцінювалася за найкращою відповіддю на терапію, тривалістю терапії (DOT), часом до наступного лікування (TTNT), ВБП і загальною виживаністю (ЗВ). Відповідь і ВБП визначали на основі критеріїв Міжнародної робочої групи з мієломи за оцінкою лікуючого лікаря або місцевого дослідника [19]. Безпеку оцінювали шляхом реєстрації випадків зниження дози та відміни іксазомібу або леналідоміду, а також причин цих подій протягом періоду дослідження.

#### Статистичний аналіз

Кінцеві точки часу до події для DOT, ВБП і ЗВ оцінювали за допомогою методології Каплана – Меєра. TTNT визначали за допомогою методу кумулятивної частоти (конкуруючого ризику). Аналіз був переважно описовим і статистичні порівняння між групами не проводилися. Початкові характеристики пацієнтів і результати були проаналізовані для всіх пацієнтів та за лініями терапії IRd. Також виконано аналіз ВБП для пацієнтів, які отримували IRd у другій лінії порівняно з більше ніж другою лінією, та для пацієнтів, котрі застосовували IRd у другій і третій лініях порівняно з більш ніж третьою лінією. Аналіз проводився за допомогою програми SASR v9.4.

#### Результати

##### Популяція пацієнтів

На момент відсікання даних до аналізу було включено 263 пацієнти з 13 країн, які застосовували IRd, з них

132 пацієнти з INSIGHT-MM і 131 пацієнт із Чеського RMG. Пацієнти отримували в середньому дві попередні лінії лікування (діапазон від 1 до 9). Загалом 44% (n=115) пацієнтів призначали IRd у другій лінії, 35% (n=93) у третій, 11% (n=29) у четвертій і 10% (n=26) у більше ніж четвертій лінії.

Початкові характеристики пацієнтів і характеристики захворювання наведені в таблиці. Середній вік пацієнтів на початку терапії IRd становив 68 років (діапазон від 40 до 87 років), 15% пацієнтів – понад 75 років; 56% учасників були чоловіками. На початку терапії IRd найпоширенішим типом М-протеїну був імуноглобулін G (69%), а 21% пацієнтів мали екстремедулярне захворювання. Медіана часу від встановлення первинного діагнозу до початку лікування IRd становила 35,8 (діапазон 3,0-387,4) міс.

#### Відповідь на лікування IRd та результати

Для всіх пацієнтів комбінований показник ЗЧВ становив 73%, включаючи 37% пацієнтів, які досягли  $\geq$ ДХЧВ (рис. 1). Середня тривалість спостереження для всіх пацієнтів досягла 14,8 міс. Медіана DOT дорівнювала 11,8 міс (рис. 2А) і була довшою у пацієнтів, які отримували IRd у другій або третій лінії, ніж у четвертій або більше лінії терапії. Серед усіх пацієнтів медіана TTNT становила 33,0 міс (рис. 2Б) і була довшою у пацієнтів, які отримували IRd у раніших лініях терапії порівняно з пізнішими. Загальна медіана ВБП становила 21,2 міс (рис. 2В). Медіана ВБП була значно довшою у пацієнтів, які отримували IRd у другій лінії порівняно з більше ніж другою лінією, а також у другій і третій лініях порівняно з більше ніж третьою лінією. Медіана ЗВ для всіх пацієнтів і для тих, хто отримував IRd у другій, третій і четвертій лініях, не була досягнута; медіана ЗВ у більше ніж четвертій лінії становила 9,8 міс (рис. 2Г).

#### Подальше лікування

Дев'яносто один пацієнт мав повні записи про подальше лікування одразу після терапії IRd. Серед цих пацієнтів 26% згодом отримували даратумумаб, 24% – помалідомід, 20% – бортезоміб, 19% – леналідомід, 14% – карфілзоміб, 9% – талідомід, 3% – трансплантацію стовбурових клітин і 12% – інші види терапії.

#### Безпека

Зниження дози іксазомібу та леналідоміду потребували відповідно 17 та 36% пацієнтів, які отримували лікування IRd; 10% пацієнтів було необхідне зниження дози іксазомібу через задокументовані небажані явища (НЯ), а 23% – зниження дози леналідоміду через задокументовані НЯ. Про відміну іксазомібу та леналідоміду повідомлялося у 50% пацієнтів; 32% потребували відміни іксазомібу через задокументовані НЯ, а 30% – припинення прийому леналідоміду через задокументовані НЯ.

#### Висновки

Об'єднаний аналіз даних дослідження INSIGHT-MM та Чеського RMG показав, що ефективність схеми IRd у рутинній клінічній практиці може бути порівнянною з отриманою в реєстраційному клінічному дослідженні III фази TOURMALINE-MM1. Незважаючи на те що пацієнти в повсякденній практиці мали несприятливіші характеристики захворювання та анамнез лікування порівняно з учасниками клінічного дослідження, ЗЧВ і ВБП були подібними в обох популяціях.

Отримані дані також свідчать про те, що найбільшу користь від застосування IRd пацієнти здобувають у раніших (другій або третій) лініях терапії порівняно з тими, хто лікується за цією схемою на пізніших етапах. Профіль безпеки IRd в рутинній практиці відповідав такому в клінічному дослідженні, при цьому не було виявлено нових повідомлень щодо безпеки. Схема добре переносилася пацієнтами, в тому числі особами старшого віку та з супутніми захворюваннями.

Список літератури знаходиться в редакції.

За матеріалами Hajek R., Minarik J., Straub J. et al. Ixazomib-lenalidomide-dexamethasone in routine clinical practice: effectiveness in relapsed/refractory multiple myeloma. *Future Oncol.* 2021 Jul; 17(19): 2499-2512. DOI: 10.2217/fo-2020-1225.

Підготувала Анна Сочнева

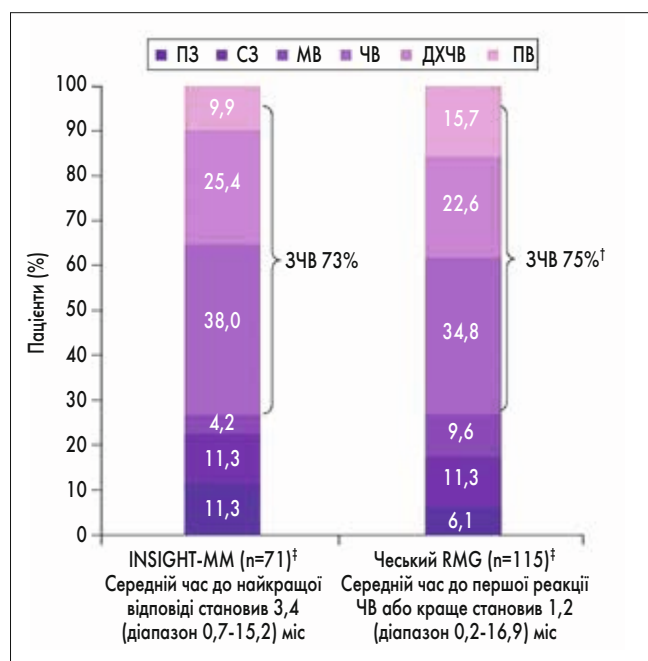


Рис. 1. Найкраща відповідь (дослідження INSIGHT-MM та Чеського RMG) і час до найкращої відповіді (дослідження INSIGHT-MM) або першої (Чеський RMG) відповіді на IRd

ПВ – повна відповідь; МВ – мінімальна відповідь; ПЗ – прогресування захворювання; ЧВ – часткова відповідь; СЗ – стабілізація захворювання.  
<sup>†</sup>Для даних RMG через заокруглення сума ПВ, ДХЧВ та ПЗ не дорівнює точному значенню ЗЧВ.  
<sup>‡</sup>Дані про відповідь були відсутні для 61 пацієнта з INSIGHT-MM та 16 пацієнтів із Чеського RMG.

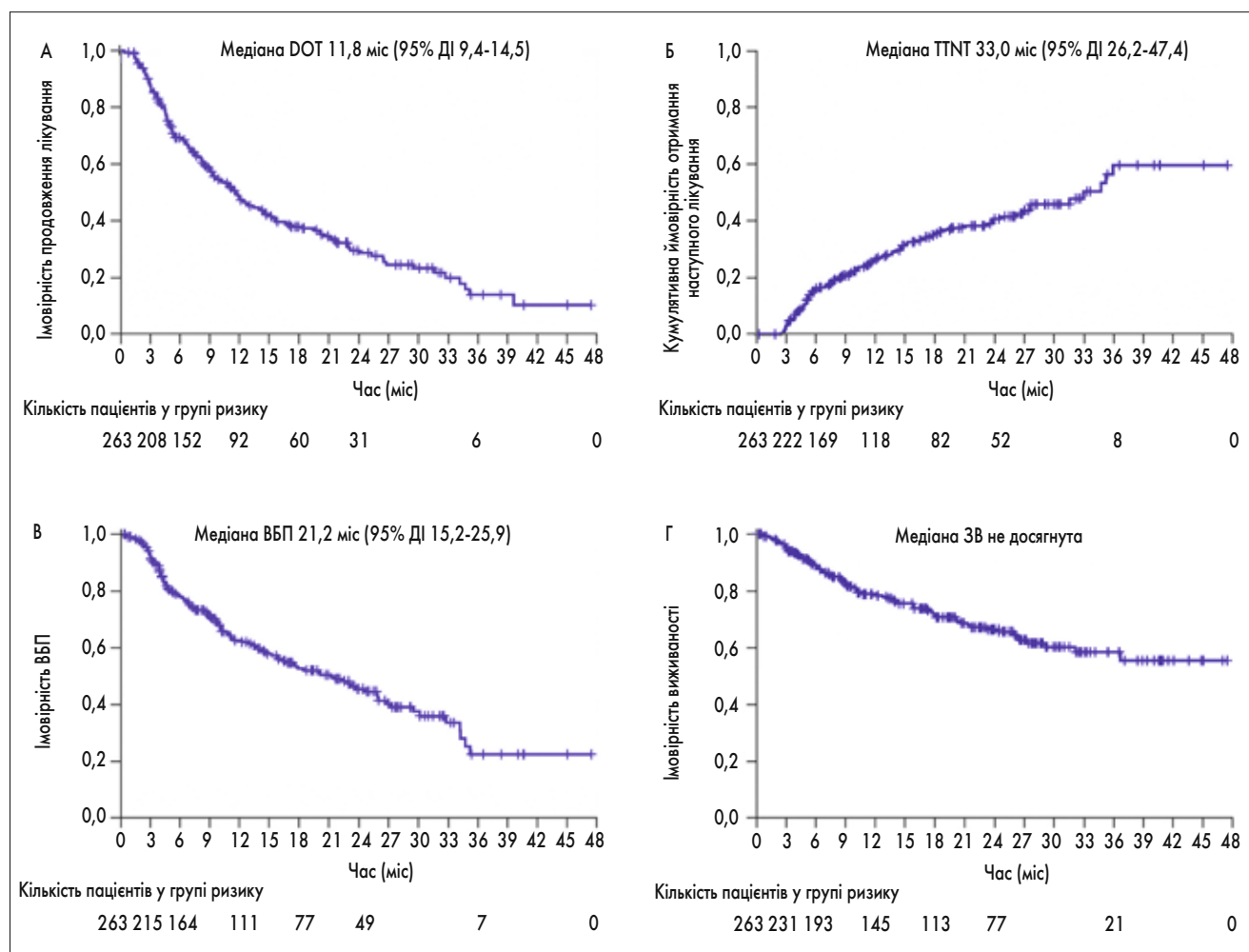


Рис. 2. Кінцеві точки часу до події при застосуванні IRd для загальної популяції пацієнтів (n=263). А – DOT; Б – TTNT; В – ВБП та Г – ЗВ

DOT, ВБП і ЗВ аналізували за допомогою методології Каплана – Меєра, TTNT визначали за допомогою аналізу кумулятивної частоти.



**О. Добржанський**, лікар-хірург-онколог відділення пухлин стравоходу та шлунка,  
**Ю. Кондрацький**, к. мед. н., завідувач клініки онкохірургії, **М. Пепенін**, хірург-онколог відділення пухлин стравоходу та шлунка,  
**А. Городецький**, дослідник відділу клінічних досліджень, ДНП «Національний інститут раку», м. Київ

# Секвенування наступного покоління у боротьбі з раком: інновації в діагностиці та лікуванні



**Онкологічні захворювання – це серйозна проблема, яка становить загрозу життю мільйонів людей у світі. Діагностика та лікування раку є складними завданнями, що вимагають застосування передових технологій та інноваційних підходів. У цьому контексті одне з провідних місць посідають генетичні дослідження, а саме секвенування наступного покоління (Next Generation Sequencing – NGS), яке відіграє ключову роль у боротьбі з онкологічними захворюваннями, допомагаючи в діагностиці, визначенні прогнозу та виборі індивідуального лікування для пацієнтів.**



О.Ю. Добржанський



Ю.М. Кондрацький

## Що таке NGS?

NGS – це передова технологія дослідження генетичного матеріалу людини (ДНК і РНК), яка дозволяє швидко та точно аналізувати генетичну інформацію. Цей метод дає змогу вивчати структуру геному, виявляти генетичні варіації та розуміти їх зв'язок із розвитком онкологічних захворювань. Застосування NGS в онкології відкриває нові можливості для індивідуалізованого підходу до діагностики та лікування раку.

## Як працює NGS в онкології?

Процес NGS включає кілька етапів, початковим з яких є отримання біологічного матеріалу від пацієнта, такого як зразки пухлинної тканини або кров. Підготовлені зразки генетичного матеріалу фрагментуються й ампліфікуються. Після цього лікар-патоморфолог за допомогою спеціального обладнання проводить секвенування, що полягає в розшифруванні послідовності нуклеотидів. На завершальному етапі використовуються спеціальні програми для аналізу отриманих даних і виявлення генетичних варіацій, які можуть відігравати важливу роль у подальшому лікуванні злоякісного новоутворення.

## Кому потрібне NGS?

NGS відіграє важливу роль у діагностиці, прогнозуванні та лікуванні різних видів раку. Цей метод використовують з метою виявлення генетичних мутацій, які відповідають за схильність до розвитку онкологічних захворювань. Також NGS допомагає ідентифікувати конкретні пухлинні мутації, що дає змогу призначити сучасні ефективні методи лікування, такі як таргетна або імунотерапія.

## Переваги NGS в онкології

NGS має кілька переваг порівняно з традиційними методами діагностики раку. По-перше, висока швидкість і точність NGS дозволяють отримувати детальні дані про генетичні варіації пухлини за короткий час, що уможлиблює швидше почати лікування та знизити ризик хибної діагностики. По-друге, NGS дає змогу обрати оптимальний підхід до лікування кожного пацієнта. По-третє, застосування NGS може сприяти розвитку персоналізованої медицини, де лікування пацієнтів з онкологічними захворюваннями буде підібране на основі їхнього генетичного профілю.

## Застосування NGS у нашій клінічній практиці

Зараз ми широко застосовуємо секвенування наступного покоління в лікуванні пацієнтів зі злоякісними новоутвореннями стравоходу та шлунка. Такий підхід дозволяє з великою точністю підібрати необхідні таргетні й імунотерапевтичні препарати у разі місцево-поширених та метастатичних пухлин, коли хіміотерапія може мати обмежену ефективність і необхідно шукати варіанти продовження лікування.

## Потенціал NGS у персоналізованій медицині

Однією з найзахопливіших перспектив використання NGS є його потенціал у персоналізованій медицині. Персоналізована медицина – це підхід до лікування, який базується на унікальних характеристиках кожного пацієнта, включаючи його генетичний профіль. За допомогою NGS лікарі можуть отримати інформацію про генетичні мутації та варіації, які здатні впливати на ефективність певних методів лікування. Це дозволяє вибрати оптимальні терапевтичні стратегії для кожного

пацієнта та максимізувати ефективність лікування.

## Висновки

NGS є потужним інструментом у боротьбі з онкологічними захворюваннями. Використання цієї технології дозволяє швидко та точно виявляти генетичні варіації, які можуть бути пов'язані з онкологічною патологією, та обрати оптимальний індивідуалізований підхід до діагностики й лікування раку для кожного пацієнта. Персоналізоване лікування, засноване на генетичному профілі, відкриває нові можливості для покращення результатів лікування та підвищення якості життя пацієнтів з онкологічними захворюваннями.

Розвиток досліджень та застосування NGS в медицині відкриває нові перспективи для розуміння процесу виникнення злоякісних пухлин і розробки нових методів їх лікування, що може сприяти значним зрушенням у боротьбі з цим серйозним захворюванням.

## Анкета читача



**Здоров'я України**  
МЕДИЧНА ГАЗЕТА

**Для нас важливо знати вашу думку!**

Анкету також можна заповнити тут:



Заповніть анкету та надішліть за адресою:

**ТОВ «Видавничий дім «Здоров'я України. Медичні видання», вул. Світлицького, 35, м. Київ, 04123.**

**Вкажіть відомості, необхідні для отримання тематичного номера «Онкологія, гематологія, хіміотерапія»**

Прізвище, ім'я, по батькові .....

Спеціальність, місце роботи .....

Індекс .....

місто .....

село .....

район ..... область .....

вулиця ..... будинок .....

корпус ..... квартира .....

Телефон контактний: .....

E-mail: .....

\* Я добровільно надаю вказані в анкеті персональні дані ТОВ «Видавничий дім «Здоров'я України. Медичні видання», даю згоду на їх використання для отримання від компанії (її пов'язаних осіб, комерційних партнерів) видань, інформаційних матеріалів, рекламних пропозицій, а також на включення моїх персональних даних у базу даних компанії, необмежене в часі зберігання даних.

Підпис \_\_\_\_\_

Чи сподобався вам тематичний номер «Онкологія, гематологія, хіміотерапія»? .....

Назвіть три найкращі матеріали номера.

1. ....

2. ....

3. ....

Які теми, на ваш погляд, варто розглянути у наступних номерах?

.....

.....

.....

.....

Публікації яких авторів вас цікавлять? .....

.....

Чи маєте ви бажання стати автором статті для тематичного номера «Онкологія, гематологія, хіміотерапія»? .....

На яку тему? .....

.....

Чи є наше видання корисним для підвищення вашої кваліфікації? .....

.....

.....

## Понад 300 тис. українців отримали безоплатні послуги з раннього виявлення раку за Програмою медичних гарантій

З початку 2024 року 307 745 пацієнтів і пацієнток безоплатно зробили обстеження з ранньої діагностики новоутворень. Це маммографія, гастроскопія, бронхоскопія, цистоскопія, гістероскопія та колоноскопія. Ці дослідження є пріоритетними в Програмі медичних гарантій. Їх вартість оплачує Національна служба здоров'я України (НСЗУ) медичному закладу, який має відповідний договір.

Загалом з початку року НСЗУ виплатила понад 231 млн грн закладом за проведені обстеження.

«У 2024 році на лікування онкозахворювань в Держбюджеті передбачено понад 6,3 млрд грн та понад 682 млн – на раннє виявлення. Усі види медичної допомоги для пацієнтів з онкологічною патологією є безоплатними, їх покриває Програма медичних гарантій. Серед послуг – діагностика, лікування включно з ліками, а також подальша реабілітація та паліативна допомога. Для раннього виявлення онкології в Програмі медичних гарантій є шість досліджень, усі вони безоплатні: маммографія, колоноскопія, гастроскопія, бронхоскопія, цистоскопія, гістероскопія. З початку року найбільше послуг отримали пацієнтки за пакетом «Маммографія» – понад 171 тис., а більш як 102 тис. пацієнтів зробили гастроскопію. Бережіть себе та будьте здорові!», – зазначила **Наталія Гусак, голова НСЗУ**.

Ознайомитися з повним переліком послуг можна на сайті НСЗУ в розділі «Вимоги ПМГ-2024» (п. 1-3, 5-6, 11).

Пройти дослідження безоплатно можна як у комунальних, так і приватних медичних закладах, які уклали договір з НСЗУ на відповідну послугу. Пацієнти, які не відповідають критеріям за віком, але мають направлення від лікаря, можуть отримати послугу безоплатно за пакетом «Профілактика, діагностика, спостереження та лікування в амбулаторних умовах».

Знайти адреси та телефони закладів з договором із НСЗУ можна на дашборді «Укладені договори про медичне обслуговування населення за програмою медичних гарантій»: <https://cutt.ly/0eqITwGf>.

Більше про безоплатні медичні послуги – в електронному посібнику «Гід по Програмі медичних гарантій для пацієнта 2024».

## На лікування онкологічної патології у 2024 році закладено понад 6,3 млрд грн бюджетних коштів

Запланований бюджет на лікування онкологічних захворювань за Програмою медичних гарантій у 2024 році становить понад 6,3 млрд грн. Ще понад 682 млн грн виділено на обстеження для ранньої діагностики новоутворень. Такі суми державного фінансування оприлюднила голова НСЗУ **Наталія Гусак** під час зустрічі з керівниками онкологічних центрів.

У заході взяли участь представники 30 обласних і столичних онкозакладів, а також заступниці голови НСЗУ Ірина Кондратова й Ірина Надашкевич, директорка Департаменту стратегії універсального охоплення населення медичними послугами НСЗУ Світлана Дудник.

Наталія Гусак розповіла про фінансову спроможність обласних онкоцентрів, які надають допомогу за Програмою медичних гарантій, та зауважила, що більшість закладів має на своїх рахунках значні фінансові залишки.

«У 2024 році НСЗУ вже оплатила законтракованим онкоцентрам понад 803 млн грн за хімотерапевтичне лікування та супровід, 658 млн – за радіологічне лікування, 425 млн – за лікування гематологічних та онкогематологічних

захворювань, – озвучила цифри **голова НСЗУ**. – Тож не можна говорити, ніби держава щось недоплачує. Фінансові залишки на рахунках свідчать про те, що тарифи на лікування онкології є достатніми, аби покрити весь обсяг лікування людини включно з ліками. Втім попри вчасні та чесні оплати, практично щодня ми отримуємо скарги від пацієнтів та пацієнтських організацій на те, що лікарі пишуть списки ліків, які треба придбати за власний кошт, розповідають, нібито комп'ютерна томографія з контрастуванням не покривається Програмою медичних гарантій, беруть гроші за гістологічний аналіз та рентген. А саме скарги є показником ризикоорієнтованості та того, що кошти, які мають надходити у вигляді якісних послуг, не доходять до пацієнтів. Тож онкоцентрам варто подбати про ефективніше використання коштів».

Зокрема, за хіміотерапію для одного пацієнта віком до 18 років НСЗУ сплачує 130 848 грн, від 18 років і старше – 35 702 грн. Тариф за радіологічне лікування дорослих і дітей становить від 51 368 до 77 052 грн.

За лікування гематологічних та онкогематологічних захворювань в одного пацієнта віком до 18 років НСЗУ сплачує 223 882 грн, від 18 років і старше – 61 329 грн.

«Жоден онкоцентр на сьогодні не є фінансово неспроможним, – зазначила **Наталія Гусак**. – Тому питання: чому кошти лежать на рахунках, а не йдуть на потреби пацієнтів? Чому на закупівлю лікарських засобів, відповідно до договорів з НСЗУ, в окремих закладах витрачається лише 6-7% від бюджету? А пацієнти платять за інструментальну діагностику, ліки та аналізи. Так не повинно бути. Хочу відзначити онкоцентри, які вміють ефективно керувати коштами і таким чином виконувати всі вимоги НСЗУ щодо надання безоплатних медичних послуг нашим громадянам».

## Команда НСЗУ зустрілася з представниками спільноти онкопацієнтів

Зустріч з пацієнтськими організаціями ініційована НСЗУ для обговорення питань функціонування онкологічних пакетів у 2024 році, а також реалізації пакетів медичної допомоги в Програмі медичних гарантій у 2025 році, за якими надаватимуться медичні послуги з лікування онкологічних захворювань,

Голова НСЗУ **Наталія Гусак**, заступниця голови НСЗУ Ірина Кондратова та директорка Департаменту стратегії універсального охоплення населення медичними послугами НСЗУ Світлана Дудник поспілкувалися з представниками Inspiration Family, Всеукраїнської громадської організації онкоінвалідів «Разом проти раку», Громадської організації «Афіна. Жінки проти раку», Всеукраїнського благодійного фонду «Запорука», БФП «Крапля крові», БФ «Крила надії».

«Маємо кілька важливих зустрічей з питань онкологічної допомоги, бо вже зараз готуємо Програму медичних гарантій-2025 і визначаємо проблемні питання. А за онкологічним напрямом бачимо доволі нелогічну ситуацію: коштів, які сплачує Національна служба здоров'я України онкоцентрам, цілком достатньо, проте пацієнти продовжують скаржитися на оплати за послуги з лікування та діагностики, що входять в онкологічні пакети, та вимагання «благодійних» внесків», – зазначила **Наталія Гусак**.

Голова НСЗУ зауважила, що під час зустрічі почула багато позитивних відгуків про надання якісної та безоплатної медичної допомоги в онкозакладах Кіровоградської, Івано-Франківської, Вінницької областей. Водночас на деякі регіони представники пацієнтських організацій просили звернути особливу увагу. Серед так званих «больових точок» – платні дослідження, відсутність деякого обладнання, великі черги на комп'ютерну томографію.

Також **Наталія Гусак** повідомила, що НСЗУ запускає масштабне переформатування експертних робочих груп з підготовки пропозицій до ПМГ-2025,

а найближчим часом розпочнеться процес формування Ради громадського контролю при НСЗУ.

## МОЗ розробило зміни до підзаконних актів, потрібних для функціонування Закону про медканабіс

Розроблено п'ять нових нормативно-правових актів та вносяться зміни до дев'яти тих, що діють, – про це команда Міністерства охорони здоров'я на чолі з міністром **Віктором Ляшком** поінформувала на засіданні Комітету Верховної Ради України з питань здоров'я нації, медичної допомоги та медичного страхування. Ідеться як про накази самого **МОЗ**, так і про постанови Кабінету Міністрів України.

За законом **МОЗ** мало три місяці для підготовки документів.

«Прийняття Закону про використання ліків на основі медичного канабісу стало великою перемогою, але водночас і початком великої роботи нашої команди над тим, щоб всі проголосовані норми могли запрацювати. Ми маємо врегулювати багато питань, як-от визначення правил виготовлення ліків із рослинної субстанції канабісу, призначення ліків і виписування електронних рецептів, запровадження електронної системи обліку, проведення лабораторних досліджень зразків рослин канабісу тощо. Зараз проекти документів вже розроблено, і ми очікуємо, що з дня набуття чинності закону 16 серпня всі механізми регулювання запрацюють. Це дозволить пацієнтам, які потребують ліків на основі канабісу, якомога швидше отримати доступ до них та покращити якість свого життя», – сказав **Віктор Ляшко**.

Серед іншого **МОЗ** пропонує запровадити облік на всіх етапах діяльності з медичним канабісом в електронній системі. Ідеться про облік від насіння до відходів (загалом 14 об'єктів обліку). Щоб здійснювати діяльність, пов'язану з вирощуванням, імпортуванням/експортуванням, виробництвом, перевезенням, зберіганням тощо медичного канабісу, суб'єкт господарювання буде зобов'язаний отримати ліцензію.

Крім того, у запропонованих документах визначені особливості призначення та медичного застосування лікарських засобів, які можуть виготовлятися в аптеках з рослинної субстанції канабісу; розроблений чіткий перелік хвороб і станів, за яких такі ліки можна призначати; форми лікарських засобів, що будуть виготовлятися в умовах аптеки.

Ліки з медичного канабісу, що виготовлятимуться в аптеках, відпускатимуться за електронним рецептом, в якому буде вказуватися лікарська форма та дозування, назви діючих речовин.

Народні депутати взяли до відома інформацію, надану **МОЗ**. Після завершення громадського обговорення розроблених міністерством нормативних документів вони будуть внесені на розгляд уряду, а після їх затвердження – введені в дію одночасно із законом. Після прийняття всіх підзаконних нормативно-правових актів **МОЗ** проведе роз'яснювальні зустрічі для бізнесу та громадськості щодо встановлених регуляторних процедур.

Підкреслюємо: держава суворо контролюватиме обіг ліків на основі канабісу, а використання його у рекреаційних цілях, як і раніше, залишається під заборону.

Нагадаємо, Верховна Рада України ухвалила Закон «Про внесення змін до деяких законів України щодо державного регулювання обігу рослин роду коноплі (Cannabis)...» у грудні 2023 року.

За матеріалами НСЗУ та МОЗ України

Ще більше новин на спеціалізованому медичному порталі

**Health-ua.com**  
СПЕЦІАЛІЗОВАНИЙ МЕДИЧНИЙ ПОРТАЛ





# Гендерна нерівність в українській хірургії

## Звіт всеукраїнського дослідження



Команда проекту «SurgFem: Хірургині для хірургинь» від Global Medical Knowledge Alliance (GMKA) презентувала результати дослідження гендерної рівності в українській хірургії. За результатами 80% лікарки чули, що хірургія не для них, тільки через їхню стать, а 55% опитаних зазнавали домагань з боку колег.



Андрій Безносенко, хірург-онколог, який спеціалізується на лікуванні колоректального раку, завідувач відділу торакоабдомінальної онкології клініки онкохірургії ДНП «Національний інститут раку» (м. Київ).

— Раніше у «важку»

хірургію (торакальну й абдомінальну) брали лише чоловіки, це було їхнє царство. Але, з мого досвіду керівництва в інституті раку, жінки більш завзяті, намагаються довести свої здібності і професійність. Також зараз на медичних конференціях ми бачимо все більше доповідачок-хірургинь. Однак, наприклад, у президії Національної академії медичних наук України виїмаково чоловіки, хоча науковиць серед жінок у країні достатньо. Я знаю головних лікарів, які під час першої зустрічі при прийманні на роботу в лікарки спершу запитують, коли в декретну відпустку. Хірургія — це як закритий чоловічий клуб; із цим треба боротися. Дослідженнями, статтями, дискурсами потрібно публічно показувати всі недоліки гендерних упереджень.

Попри активний рух за гендерну рівність у різних галузях нашого життя, хірургині продовжують стикатися з дискримінацією за статтю на всіх етапах кар'єри: під час навчання, в інтернаті, на роботі. Щоб показати реальну ситуацію з гендерною нерівністю в хірургії, команда «SurgFem: Хірургині для хірургинь» провела всеукраїнське дослідження «Жінка в хірургії: проблеми не існують?».

«Жінки в хірургії стикаються із гендерною нерівністю, харасментом, дискримінацією, упередженнями. В університеті в операційну брали тільки хлопців, бо «дівчата не витримають». Після візиту до США та Європи зрозуміла, що й там існують гендерні проблеми. Тому ми разом із хірургинями GMKA вирішили, що час покласти цьому край. Потрібно боротися за жіночу ініціативність та самореалізацію, давати розуміння молодшому поколінню, що все можна, якщо хочеш і працюєш. Ніщо й ніхто не може стати на заваді мрії», — сказала Інеса Гуйванюк, виконавча директорка GMKA в Україні, співзасновниця проекту «SurgFem: Хірургині для хірургинь», онкохірургиня Київського обласного онкологічного диспансеру.



В анкетуванні взяли участь 340 хірургинь та інтернок різних хірургічних спеціалізацій з різних регіонів України (рис. 1).

За отриманими даними, більшість (65,8%) лікарки не мала належної підтримки під час вибору хірургічного фаху під час навчання, а 35,0% хірургинь повідомили, що їхня стать негативно вплинула на якість підготовки під час інтернатури. До того ж гендерні стереотипи ускладнюють пошук роботи після завершення інтернатури (60,8%).

54% лікарки чули принизливі вислови або переживали зневажливе ставлення до своєї статі з боку колег, 55% — сексуальну об'єктивацію чи домагання (рис. 2). Хірургині визначають основними перешкодами на своєму професійному шляху дискримінацію на роботі (48,5%), професійне вигорання (50,0%), відсутність підтримки від керівництва (41,5%).

68% хірургинь плутали з медсестрою інші медичні працівники, 92% — пацієнти. Більшість (54,7%) хірургинь повідомила, що пацієнти сумнівалися у їхніх професійних навичках тільки через стать (рис. 3).

В операційних хірургині здебільшого асистують (51,8%), а самостійно проводять операції лише 9,0% опитаних (рис. 4).

Хірургині поділилися власним баченням, як можна позбутися гендерної нерівності.

«Потрібне усвідомлення чоловіками-хірургами того факту, що жінка-хірург може бути не гіршою за них, а в деяких моментах навіть кращою. Встановлення менторства над жінками-хірургами, особливо під час декретної відпустки та після виходу з неї».

«Швидке реагування на ситуації гендерної нерівності та створення анонімної служби для звернень громадян. Впровадження обов'язкового відсотка участі жінок у роботі хірургічних відділень».

«Більше жінок на керівних посадах. Більше молоді у колективі».

«Зобов'язання працевлаштування хірургів та хірургинь у співвідношенні 50/50».

«Анонімний конкурс на посаду хірурга, який унеможливить вплив вікових і гендерних факторів».

Під час презентації дослідження 30 квітня експерти у галузі медицини обговорили практичні кроки розв'язання проблеми гендерної нерівності в хірургії.



Олександр Лінчевський, торакальний хірург, генеральний медичний директор клініки «Добробут», заступник міністра охорони здоров'я України у 2016-2019 рр. (м. Київ)

— Треба визнати проблему в чоловічому сприйнятті гендерної нерівності, ми, чоловіки, її недооцінюємо. Коли зустрічаємо жінок у хірургії — але насправді це винятки — для себе підтверджуємо, що не все так погано. Але водночас жінки кажуть, що все дуже погано.

Чоловікам чомусь здається, що рівність у хірургії — жіноча справа, це жінки мають боротися за свої права. Проте ми маємо розуміти, що жіноцтво — це 50% усього потенціалу суспільства. Якщо є дискримінація половини, від неї програють усі. Гендерна нерівність — це не проблема жінок, це проблема всіх.

Дискримінація жінок і харасмент є повсюдними в хірургії. Та на відміну від інших злочинів, порушення прав і несправедливість сприймаються чоловіками цілком буденно та звично. Так, саме чоловіки на керівних посадах мають змогу справедливо реагувати на свідчення про харасмент і не допускати дискримінації жінок. Без цього удавана чоловічність на тлі щоденного толерування гендерної несправедливості є лише порожніми словами.



Тетяна Сліпченко, адвокатка, доктор філософії, викладачка Західноукраїнського національного університету, засновниця консалтингового бюро «Юридичний супровід Тетяни Сліпченко», CEO «Дентал депо» (м. Тернопіль)

— Завдяки цифровим технологіям і розвитку правової культури зробити публічним певний прояв неповаги або порушення прав жінок стало легше. Можна зафіксувати й мати доказ факту будь-якого виду харасменту. Ще років 20-30 тому ніхто не звільнив би керівника за сексистські жарти. Такий підхід буде й надалі прогресувати. Я бажаю всій лікарській спільноті, щоб статистика, яку ми бачимо сьогодні, докорінно змінилась.



Неля Мельничук, CEO GMKA, колоректальна хірургиня у Massachusetts General Brigham, Harvard Medical School, Dana Farber Cancer Center (м. Бостон, США)

— Проблема гендерної нерівності існує у всьому світі. Те, що ми бачимо зараз в Україні, 10-15 років тому було у США. Нам у GMKA пишуть коментарі, що проблеми не існують. У США ставлення до гендерної нерівності в хірургії почало змінюватися, коли хірургині почали неї говорити. Зараз у США інтернатура дуже структурована, менше можливостей для гендерної дискримінації, хоч вона все одно існує. Стало престижніше брати жінок під менторство. Моя кар'єра в Америці також розвивалася навколо гендерної дискримінації, але зараз я вже чогось досягла: стала професоркою в Гарварді, оперую самостійно, маю хороші результати. Це тому, що мене вчили хірургії й хірургині. Я б хотіла передавати своє знання українським хірургиням. Можливо, змінити законодавство й порядок приймання лікарки на роботу ми зараз не можемо, але маємо змогу бути менторами й менторками для них.

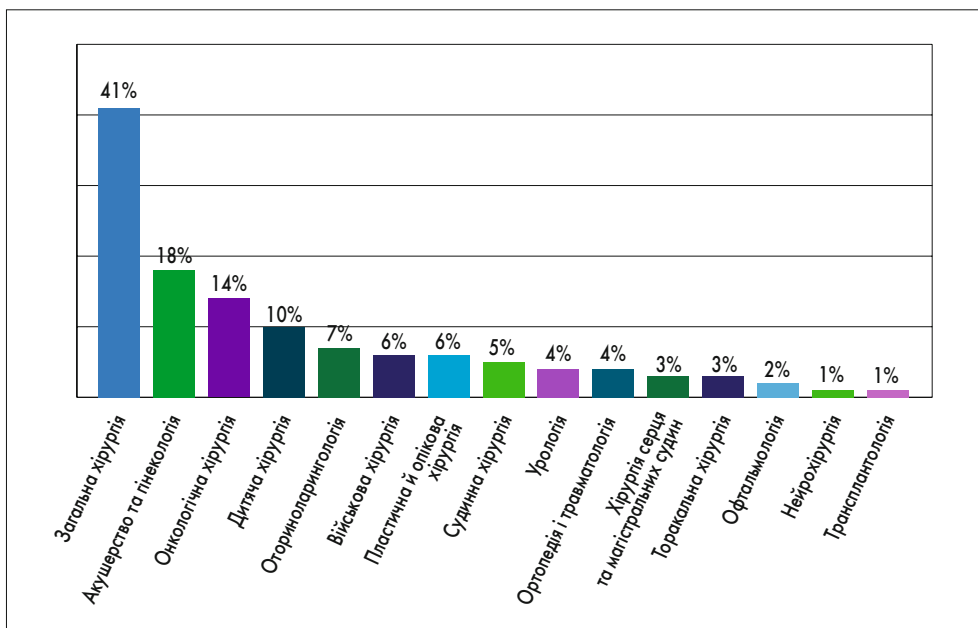


Рис. 1. Вибірка лікарки за хірургічними спеціалізаціями

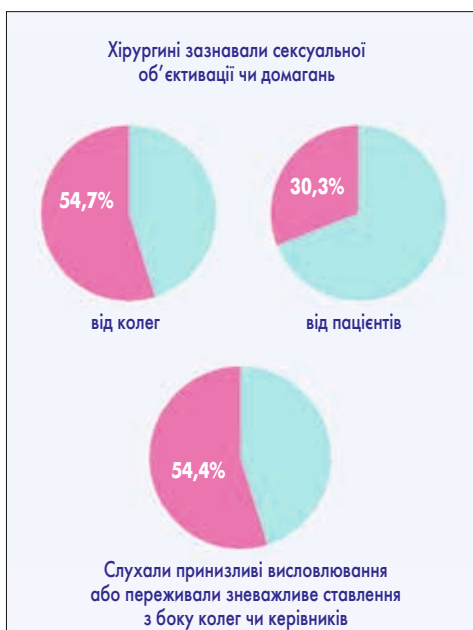


Рис. 2. Частота зневажливого ставлення до хірургинь

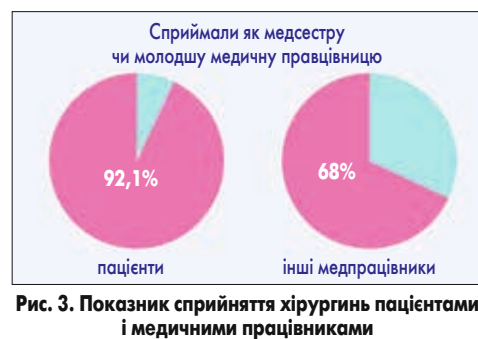


Рис. 3. Показник сприйняття хірургинь пацієнтами і медичними працівниками

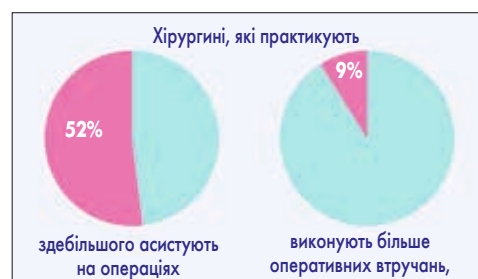


Рис. 4. Зайнятість хірургинь на операціях



Рис. 5. Задоволеність професією серед хірургинь

# Супровідна терапія в онкології



Протягом останніх років прогрес у клінічній онкології, який супроводжувався покращенням виживаності пацієнтів та досягненням тривалих ремісій захворювань, парадоксально сприяв появі нових синдромів, що стали наслідками побічних ефектів (ПЕ) успішної протипухлинної терапії. Це питання активно обговорювалося провідними фахівцями у рамках науково-практичної конференції «Терапія супроводу в онкології», яка відбулася 4 квітня.



Доповідь доцента кафедри онкології Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця, наукового співробітника Національного наукового центру хірургії та трансплантології ім. О.О. Шалімова НАМН України

(м. Київ), кандидата медичних наук Олексія Сергійовича Зотова була присвячена актуальності теми супровідної терапії в онкології.

— Напередодні Всесвітнього дня боротьби проти раку, що відзначається 4 лютого, Міжнародне агентство з вивчення раку Всесвітньої організації охорони здоров'я оприлюднило звіт про стан онкологічних захворювань у світі. У 2022 році було зареєстровано приблизно 20 млн нових випадків раку та 9,7 млн смертей від цієї хвороби. Прогнозується, що у 2050 році буде зареєстровано понад 35 млн нових випадків раку, що на 77% більше порівняно з 2022 роком. Проте відмічаються певні успіхи у лікуванні раку. Смертність від онкологічних захворювань з 1991 до 2016 року зменшилася на 23%. У 2016 році 68% дорослих та 81% дітей з діагнозом рак пережили 5-річний рубіж після встановлення діагнозу. Це свідчить про значні досягнення в онкології порівняно з 1970-ми роками, коли рівень 5-річної виживаності становив тільки 58% у дорослих та 62% у дітей.

Однак успішне застосування протипухлинної терапії протягом останніх років, яке сприяло збільшенню виживаності пацієнтів, парадоксально стало причиною появи низки нових ПЕ. Так, остання версія шкали токсичності протипухлинної хімотерапії CTC-NCI (National Cancer Institute Common Toxicity Criteria) — розлогий документ, що містить суб'єктивні та об'єктивні критерії, які описують понад 800 ПЕ, пов'язаних з антибластомним лікуванням.

Слід зауважити, що поширена різноманітна й іноді неоднозначна термінологія, яка використовується для визначення видів підтримувальної (або супровідної) терапії. Певна ясність була внесена групою

експертів Європейського товариства медичної онкології (ESMO). Так, термін supportive care — підтримувальна терапія (дослівно «підтримувальний догляд за пацієнтом») — трактується як догляд/допомога з метою оптимізації відчуття комфорту, функціональних можливостей і соціальної підтримки пацієнтів та їхніх родин при будь-якій стадії захворювання. Термін palliative care — паліативна допомога (дослівно «паліативний догляд за пацієнтом») — визначається як догляд/допомога з метою оптимізації відчуття комфорту, функціональних можливостей і соціальної підтримки пацієнтів та їхніх родин у випадку, коли одужання є неможливим. Термін end of life care (дослівно «догляд наприкінці життя») позначає паліативну допомогу, яка надається пацієнтам, смерть яких неминуча.

Запорукою успішної боротьби з онкологічною патологією є спільна робота лікаря та пацієнта, в основі якої лежить дотримання хворими рекомендацій як щодо протипухлинної, так і підтримувальної терапії.

У своїй наступній доповіді Олексій Сергійович Зотов зробив акцент на порушенні кісткового метаболізму при онкологічних захворюваннях.

— Метастатичне ураження кісток найчастіше спостерігається при пухлинах молочної залози (у 70% випадків), простати (85%), легенів (40%), нирок (40%), а також при множинній мієломі (95%). Через високу поширеність раку молочної залози, легенів та передміхурової залози пацієнти з цією патологією складають понад 80% контингенту хворих із метастатичним ураженням кісток (R. Coleman et al., 2006). Для визначення ускладнень, пов'язаних із метастазами у кістках, використовується термін «події, пов'язані з кістковою системою» (skeletal related events, SRE), а саме: патологічний перелом, необхідність проведення променевої терапії, хірургічного втручання, компресія спинного мозку та гіперкальціємія. Переважно SRE пов'язані зі зниженням мобільності та соціальної активності, погіршенням якості життя, зниженням виживаності, збільшенням витрат на систему охорони здоров'я.



Встановлення діагнозу часто не викликає труднощів, але може бути ускладнене у літніх пацієнтів через схожість клінічної картини при дегенеративних захворюваннях і остеопорозі. Виявлення метастазів у кістках передбачає проведення рентгенографії, комп'ютерної томографії (КТ) та магнітно-резонансної томографії (МРТ), а також дифузійно-зваженої МРТ, позитронно-емісійної томографії та однофотонної емісійної КТ. Однак у випадку, коли дані методів візуалізації є сумнівними, а кількість метастатичних уражень невелика, рекомендоване гістологічне підтвердження діагнозу.

В основі стратегії лікування метастазів у кістках лежить спеціальна протипухлинна терапія, хірургічне втручання, усунення більового синдрому та застосування остеомодифікуючих агентів. У лікуванні метастазів у кістках вагоме місце належить бісфосфонатам — аналогам пірофосфату ендогенної кісткової матриці, — в яких атомом кисню заміщений атомом вуглецю, що необхідно для зв'язування гідроксіапатиту. Механізм дії бісфосфонатів полягає в порушенні декількох важливих етапів метаболізму остеокластів: пригнічення їх апоптозу та дозрівання, а також активації і апоптозу. Крім того, бісфосфонати порушують адгезію пухлинних клітин до кісткового матриксу, гальмують їх міграцію, інвазію й ангіогенез. Серед бісфосфонатів найбільшою активністю володіють золедронат та ібандронові кислота.

При внутрішньовенному введенні бісфосфонатів можливий розвиток ПЕ, а саме гострих реакцій (гриппоподібного синдрому, артралгій або міалгій) і віддалених ускладнень (гіпокальціємії, гіпосфатемії). Остеомодифікуючі агенти слід призначати після ретельного огляду стоматолога (включає екстракцію зубів з поганим прогнозом, мінімізацію захворювань пародонту і проведення гігієнічної чистки) та не раніше ніж через 4 тижні після інвазивних стоматологічних втручань. Крім того, варто рекомендувати визначення рівня креатиніну, іонізованого кальцію, вітаміну D у сироватці крові під час прийому остеомодифікуючих агентів.

Результати рандомізованих контрольованих досліджень з памідронатом протягом 2 років на додатково до хіміотерапії у пацієнтів з раком молочної залози і принаймні одним літичним метастазом в кістках продемонстрували, що застосування бісфосфонатів може знизити рівень подій, пов'язаних із кістками, більш ніж на одну третину, збільшити середній час до появи першого SRE майже на 50%. У подальшому аналізі було показано, що золедронат знижує ризик SRE додатково на 20% порівняно з відповіддю, попередньо досягнутою памідронатом. Крім того, дія ібандронату була схожою з такою памідронату за часом до появи першого SRE; препарат є корисною альтернативою парентеральному лікуванню.

При отриманні остеомодифікуючих засобів варто звернути увагу на те, що пригнічення резорбції кісткової тканини при прийомі цієї групи препаратів може викликати гіпокальціємію. Тому необхідно контролювати рівень кальцію, особливо протягом перших кількох місяців лікування. Для забезпечення адекватного поповнення кальцію рекомендований його прийом у дозі 1000-1200 мг на добу. Слід також оцінити рівень вітаміну D перед початком лікування. При його дефіциті необхідно призначати вітамін D<sub>3</sub> у дозі 25 000-50 000 МО на тиждень протягом 4-8 тижнів. Рівень вітаміну D підтримують шляхом щоденного вживання спеціальних добавок (300-2000 МО на день).

Іншим ускладненням протипухлинної терапії є зниження щільності кісткової тканини. Серед найчастіше застосовуваних препаратів, які викликають остеопороз, є інгібітори ароматази й агоністи гонадотропін-рилізінг-гормону. Інгібітори ароматази посилюють ремоделювання кісток і знижують мінеральну щільність кісткової тканини. Після декількох років прийому інгібіторів ароматази у жінок спостерігається на 20-35% підвищений ризик переломів порівняно з тамоксифеном або плацебо.

Таким чином, у веденні пацієнтів з кістковими метастазами вагома роль належить бісфосфонатам, проте при їх призначенні слід контролювати рівень креатиніну, іонізованого кальцію та вітаміну D.





**Завідувач кафедри онкології і онкохірургії Запорізького державного медико-фармацевтичного університету, доктор медичних наук, професор Олексій Олексійович Ковальчук** висвітлює тему профілактики та лікування гепато-

токсичності при терапії онкологічних захворювань.

— Важливими факторами ризику медикаментозного ушкодження печінки є вік пацієнтів (особливо похилий), куріння, алкоголізм і наявність супутніх захворювань (ожиріння, метаболічного синдрому та ін.). Крім того, ризик медикаментозного пошкодження печінки під час протипухлинної терапії зростає при застосуванні комбінованих схем лікування (наприклад, поєднання іпілімумабу з вемурафенібом), проведенні терапії високими дозами, використанні нових препаратів з властивостями інгібування внутрішньоклітинних шляхів, нових лікарських засобів з імунологічним ефектом та альтернативних шляхів введення (W.M. Lee et al., 2003). Хіміотерапія також може призводити до реактивації вірусного гепатиту В, що може спостерігатися у 20-50% хворих у різний час після закінчення лікування. Крім того, застосування променевої терапії може супроводжуватися розвитком променевого гепатиту, пов'язаного з венооклюзійним ураженням печінки, розвитком галінозу стінок кровоносних судин та інтерстиціальним склерозом у віддалені терміни (H.J. Zimmerman et al., 1993). У разі виникнення гепатотоксичності при прийомі лікарських засобів у біохімічному аналізі крові можливе підвищення рівня аланінамінотрансферази вище верхньої межі норми більше ніж у 3 рази, білірубіну — більше ніж у 2 рази та відсутність підвищення вмісту лужної фосфатази (W.M. Lee et al., 2003).

Спеціальні методи медикаментозного лікування гепатотоксичності, включаючи екстракорпоральну детоксикацію, рідко використовуються в онкологічній практиці. Існують підтвердження того, що премедикація дексаметазоном знижує частоту токсичної дії трабектидину на печінку, а спільне застосування метотрексату та фолієвої кислоти знижує ризик розвитку фіброзу печінки (W.M. Lee et al., 2003). Введення ацетилцистеїну показано при ураженні печінки парацетамолом, а силімарину — при отруєнні мухоморами. Можна також розглядати призначення вітамінів, антиоксидантів (токоферолу), кортикостероїдів і гепатотропних фармакологічних засобів, застосування яких у клінічних дослідженнях супроводжувалося позитивним впливом на функцію печінки, у тому числі на здатність захищати гепатоцити від будь-яких захворювань та ушкоджень.

Одним із гепатопротекторів, вивчених у клінічних дослідженнях, є адеметіонін, який володіє детоксикаційною, антиоксидантною, холеретичною, холекінетичною, антидепресивною дією та нейропротекторними властивостями. Адеметіонін активує транссульфування, внаслідок якого у печінці синтезується глутатіон, що є найважливішим внутрішньоклітинним детоксикаційним агентом і недостатність якого призводить до ушкоджувальної дії вільних радикалів та гепатотоксичних препаратів (G.L. Cantoni, 1952). Адеметіонін також є донором метильних груп у реакціях трансметиловання, внаслідок яких в організмі відбувається синтез білків, гормонів, нуклеїнових кислот, фосфоліпідів і нейромедіаторів. Порушення процесу трансметиловання погіршує молекулярний транспорт, поляризацію клітинної мембрани, активність ферментних систем, поділ, диференціацію клітин і синтез жовчі.

Таким чином, проблема токсичного ураження печінки під час хіміотерапії має вагоме значення у клінічній практиці онколога.

При цьому виправдане призначення гепатопротекторів з профілактичною метою, особливо у хворих групи високого ризику.



**Про сучасну антиеметичну терапію на основі даних аналізу міжнародних протоколів лікування розповіла доцентка кафедри онкології Національного інституту охорони здоров'я України ім. П.Л. Шупика (м. Київ), кандидат медичних наук Ольга Володимирівна Пономарьова.**

— Одними з проявів токсичності при застосуванні протипухлинної терапії є нудота й блювання, наслідки яких для пацієнта можуть бути різними, а саме — психологічними, фізичними (хронічна втома) та метаболічними (зневоднення, анорексія). Блювання також може вплинути на результати лікування при відмові хворого від протипухлинної терапії. У рекомендаціях Національної онкологічної мережі США (NCCN, version 1.2024) зазначається про еметогенний потенціал окремих пероральних і парентеральних протипухлинних препаратів. Наприклад, жінки, які отримують доксорубіцин у поєднанні з циклофосфамідом, належать до групи високого ризику розвитку еметичних ПЕ. У групу низького

ризик розвитку еметичних ПЕ входять пацієнти, які отримують таргетні препарати, тому заходи із запобігання еметогенної токсичності у цієї групи хворих не є обов'язковими. У групі високого ризику розвитку еметичних ускладнень для профілактики цього типу токсичності перорально та парентерально застосовують комбіновані схеми антиеметогенної терапії, що включає препарати групи селективних антагоністів рецепторів нейрокініну-1 з високим ступенем спорідненості з речовиною Р людини (апрепітант, фосапрепітант тощо), а також лікарські засоби, механізм дії яких пов'язаний

Продовження на стор. 22.

## ПУХЛИНА. ХІМІОТЕРАПІЯ. ЛІКАРСЬКИЙ ГЕПАТИТ

ДВА ПОТУЖНІ ПРОТЕКТОРИ ПЕЧІНКИ

ТЕПЕР РАЗОМ у 1-й таблетці



Таблетки №20

## ГЕПАВІСТА ДЕТОКС

ОБҐРУНТОВАНИЙ МЕТАБОЛІЧНИЙ  
КОМПЛЕКСНИЙ ПІДХІД

• S-аденозилметіонін – 400 мг • глутатіон – 250 мг

- Підвищення безпеки та ефективності проведення хіміотерапії<sup>1,2</sup>
- Зменшення ризиків відхилень від протоколу хіміотерапії<sup>2</sup>
- Детоксикація тканин та швидке зниження рівня трансаміназ<sup>2,3,4</sup>
- Покращення регенерації гепатоцитів<sup>3,4</sup>
- Стимуляція апоптозу пухлинних клітин<sup>3,4,5</sup>
- Антидепресивна, антиоксидантна та анальгетична дії<sup>3,6,7</sup>

Реклама дієтичної добавки ГЕПАВІСТА ДЕТОКС, таблетки №20. Не є лікарським засобом. Спосіб вживання та рекомендована добова доза: Дорослим по 1 таблетці двічі на день за годину до або дві години після прийому їжі, запиваючи склянкою води (200 мл). Приймати протягом 4-6 тижнів. Курс прийому можна проводити двічі на рік або за рекомендацією лікаря. Перед застосуванням необхідно проконсультуватися з лікарем та ознайомитися з текстом етикетування на упаковці. Виробник: ТОВ «Еубіон Корпорейшн», Польща. Імпортер: ТОВ «БВСТ ФАРМА», Україна. Інформація призначена тільки для медичних та фармацевтичних працівників, а також для розповсюдження в рамках спеціалізованих заходів з медичної тематики.

1. <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1517/14740338.2011.562888>. 2. <https://europepmc.org/article/med/14981985>. 3. [https://www.journal-of-hepatology.eu/article/S0168-8278\(12\)00409-6/fulltext](https://www.journal-of-hepatology.eu/article/S0168-8278(12)00409-6/fulltext). 4. [https://health-ua.com/pics/pdf/ZU\\_2011\\_ONKO\\_4/23-25.pdf](https://health-ua.com/pics/pdf/ZU_2011_ONKO_4/23-25.pdf). 5. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2408691/>. 6. [https://pure.spbu.ru/ws/files/45346521/Biological\\_motility\\_2019\\_.pdf](https://pure.spbu.ru/ws/files/45346521/Biological_motility_2019_.pdf) #page=98. 7. <https://www.google.com/books?hl=uk&lr=&id=3d0uDAQBAJ&oi=fnd&pg=PA41&dq=ademetionine+analgesic+&ots=5YSAJER9&sig=2przXps-YeRmDoeu5VpeX2K1DB4>.

**ВІСТА**  
НОВІ МОЖЛИВОСТІ,  
ЩО ВІДКРИВАЮТЬ ПЕРСПЕКТИВИ  
vista.org.ua

# Супровідна терапія в онкології

Продовження. Початок на стор. 20.



із блокуванням серотонінових рецепторів 5-HT<sub>3</sub> (ондансетрон, палонсетрон).

Обов'язковою складовою купірування еметогенної токсичності є використання високих доз дексаметазону. При помірному ризику розвитку еметогенної токсичності у разі парентерального введення протипухлинних препаратів застосовуються ті ж групи лікарських засобів, що і при високому ризику, проте немає потреби у тривалому використанні препаратів групи селективних антагоністів рецепторів нейрокініну-1 з високим ступенем спорідненості з речовиною Р людини. При низькому ризику розвитку еметичних ускладнень можливе застосування дексаметазону, метоклопраміду, прохлорперазину, а також за потреби блокаторів 5-HT<sub>3</sub> рецепторів. При високому та помірному ризику розвитку еметичних ускладнень під час перорального прийому протипухлинних препаратів рекомендовано призначати блокатори 5-HT<sub>3</sub> рецепторів, а при низькому – метоклопрамід, прохлорперазин та за потреби блокатори 5-HT<sub>3</sub> рецепторів.

У контексті рекомендацій NCCN 2024 року серед антагоністів 5-HT<sub>3</sub> рецепторів вагомим місцем належить палонсетрону, який має приблизно в 100 разів вищу афінність до 5-HT<sub>3</sub> рецепторів, ніж інші антагоністи серотонінових рецепторів. Дані R. Grolla та співавт. (2003) свідчать про те, що призначення палонсетрону у дозі 0,25 мг порівняно з ондансетроном у дозі 32 мг супроводжувалося досягненням повного контролю у 81,0 та 68,6% пацієнтів відповідно, що свідчить про вищу ефективність палонсетрону. Крім того, застосування палонсетрону супроводжується меншим подовженням сегмента QT порівняно з прийомом ондансетрону. Перевагою палонсетрону також є відсутність його впливу на ферменти цитохрому Р-450 (О.Є. Кондратьєва та ін., 2017). Одноразове застосування палонсетрону перед хімотерапією запобігає розвитку нудоти та блювання у пацієнта протягом 1-5 днів протипухлинної терапії.

Таким чином, у контексті профілактики еметичних ускладнень вагомим місцем належить антагоністам 5-HT<sub>3</sub>, а саме палонсетрону, який демонструє високу ефективність і безпеку, у тому числі у пацієнтів літнього віку та дітей.



Симптоматичне лікування тромбоцитопенії у практиці онколога висвітлила завідувачка хімотерапевтичного відділення № 2 КНП «Харківський обласний центр онкології» **Наталія Миколаївна Отченаш**.

– Частим ускладненням онкологічної патології та її лікування є розвиток тромбоцитопенії, індукованих

хімотерапією (ТІХ). ТІХ визначається при кількості тромбоцитів нижче  $100 \times 10^9$ /л та відсутності інших причин розвитку цього стану. Імовірність розвитку ТІХ залежить від типу, дози та поєднань цитостатичних препаратів, кількості проведених курсів хімотерапії, типу пухлини, віку пацієнта та супутніх захворювань (D.J. Kuteg et al., 2022). Негативними наслідками розвитку ТІХ є зростання ризику кровотечі та потреба у зниженні дози й частоти застосування хімотерапії, що знижує ефективність лікування. Специфічних рекомендацій щодо профілактики або лікування ТІХ немає. Можливими терапевтичними опціями при ТІХ є зниження дози хімопрепаратів та/або відкладення лікування (субоптимальна терапія), терапевтичне або профілактичне переливання тромбоцитів, призначення вітаміну К для згортання крові у пацієнтів, які приймають варфарин або тих, у кого відсутні фактори коагуляції, залежні від вітаміну К (фактори II, VII, IX та X), застосування транексамової та амінокапронової кислоти, опрелвекіну (інтерлейкіну-11), тромбоектину й агоністів рецепторів тромбоектину (ельтромбопагу).

Особливу увагу варто приділити агоністам рецепторів тромбоектину, які використовуються для запобігання ТІХ і забезпечення планового протиракового лікування у пацієнтів із солідними пухлинами. Клінічні дані свідчать про перспективу застосування агоністів рецепторів тромбоектину, зокрема ельтромбопагу, у пацієнтів із солідними пухлинами, оскільки при їх прийомі може відмічатися збільшення кількості тромбоцитів, зниження потреби у трансфузіях та відновлюється можливість проведення планового протиракового лікування (A. Leader et al., 2021). Підтвердженням вищевказаного може слугувати клінічний випадок.

## Клінічний випадок 1

Пацієнтка П., 69 років, перебувала на лікуванні з приводу раку яєчника сT3cN1M1 (pleur), асцит-плеврит IV за FIGO. Хворій було проведено лапароскопічне стадіювання за даними біопсії очеревини 06.12.2022 року, після чого призначено 6 курсів поліхімотерапії. Після цього відмічалася стабілізація процесу протягом 6 місяців. Прогресування захворювання, яке супроводжувалося збільшенням утворення, асцитом і канцероматозом, зафіксовано у вересні 2023 року, у зв'язку з чим пацієнтці було призначено курс поліхімотерапії. Хвора отримувала 3-й курс хімотерапії за схемою паклітаксел + карбоплатин, через тиждень після якого при контрольному клінічному аналізі крові було встановлено рівень гемоглобіну 101 г/л, еритроцитів  $3,9 \times 10^{12}$ /л, лейкоцитів  $2,3 \times 10^9$ /л, тромбоцитів  $89 \times 10^9$ /л. Пацієнтці було призначено ельтромбопагу у дозі 50 мг 1 раз на добу. Через 7 днів за даними клінічного аналізу крові рівень гемоглобіну становив 110 г/л,

еритроцитів –  $3,9 \times 10^{12}$ /л, лейкоцитів –  $4,1 \times 10^9$ /л, тромбоцитів –  $130 \times 10^9$ /л. Хвора продовжила прийом ельтромбопагу у дозі 50 мг 1 раз на добу протягом 7 днів. Після завершення лікування при клінічному аналізі крові було встановлено рівень гемоглобіну 115 г/л, еритроцитів  $3,9 \times 10^{12}$ /л, лейкоцитів  $5,1 \times 10^9$ /л, тромбоцитів  $175 \times 10^9$ /л.

Таким чином, незважаючи на те що специфічних рекомендацій щодо профілактики або лікування ТІХ немає, перспективною терапевтичною опцією при ТІХ є застосування агоністів рецепторів тромбоектину.



Завідувач відділення хімотерапії солідних пухлин ДНП «Національний інститут раку» (м. Київ), доктор медичних наук **Сергій Анатолійович Лялькін** розповів про можливість застосування агоністів рецепторів тромбоектину для

лікування тромбоцитопенії в онкологічних хворих.

– Одним з основних способів лікування ТІХ є підтримка дозоінтенсивності хімотерапії. Швидким та ефективним способом збільшення рівня тромбоцитів є трансфузія тромбоконцентрату, проте при її застосуванні можливий розвиток таких ускладнень, як алоїмунізація, інфекції, алергічні реакції та рефрактерність до трансфузії тромбоцитів, частота якої збільшується зі зростанням кількості переливань пацієнту. Іншим варіантом лікування ТІХ є призначення ельтромбопагу (агоніста рецепторів тромбоектину), який стимулює проліферацію та диференціацію



мегакаріоцитів, що призводить до продукції більшої кількості тромбоцитів. Тобто ефект від прийому ельтромбопагу аналогічний тромбоектину. Ельтромбопаг зв'язується з трансмембранною ділянкою рецептора тромбоектину, яка віддалена від місця зв'язування самого природного тромбоектину. Тому він не конкурує з ендogenous тромбоектиним, а забезпечує додатковий ефект, проявляючи синергичний ефект з ним. Дія ельтромбопагу патогенетично корелює з механізмами формування ТІХ. Ельтромбопаг стимулює ріст, диференціацію та поділ мегакаріоцитів у кістковому мозку, сприяє збереженню тромбоцитів у крові шляхом збільшення виживання і зменшення їх фагоцитозу макрофагами та запобігає апоптозу мегакаріоцитів на ранніх та пізніх стадіях розвитку, що може відігравати важливу захисну роль щодо тромбоцитів у пацієнтів, які отримують

променево або хімотерапію (A. Gao et al., 2023). На підставі механізму дії та підтвердженої клінічної ефективності ельтромбопагу можна застосовувати для збільшення кількості тромбоцитів при тромбоцитопеніях різного генезу, а саме: ідіопатичній тромбоцитопенічній пурпурі, апластичній анемії та хронічному гепатиті С. Клінічний досвід використання ельтромбопагу показав його ефективність при мієлодиспластичному синдромі, ТІХ, тромбоцитопенії при мієлоїдній лейкемії, HIV-асоційованій тромбоцитопенії та тромбоцитопенії після трансплантації стовбурових клітин.

Таким чином, застосування ельтромбопагу відкриває нові можливості у лікуванні тромбоцитопеній різного генезу.

## Клінічний випадок 2

Пацієнт Л., 1985 р.н., протягом 6 місяців отримував лікування з приводу хронічного запалення без ефекту. Після дообстеження було виявлено новоутворення лівого яєчка. За даними КТ від 15.12.2023 року діагностовано об'ємне утворення заочеревинного простору з залученням судин лівої нирки, інфраренальної аорти умовними розмірами  $82 \times 86 \times 107$  мм. Його середня щільність при нативному скануванні становила +5НУ. Ліве яєчко збільшене у розмірах, щільної консистенції. Рівень хоріонічного гонадотропіну (ХГЧ) складав 32,8 мМО/мл, альфа-фетопротеїну (АФП) – 4,1 нг/мл (верхня межа норми до 7,0), лактатдегідрогенази (ЛДГ) – 370 ОД/л. 27.12.2023 року пацієнту проведено оперативне втручання (високу орхфукулектомію зліва), після чого за даними патогістологічного дослідження встановлено класичну семіному яєчка рT2N3M0, ІІС стадія. Хворому було рекомендовано індукційну поліхімотерапію за протоколом ВЕР (блеоміцин 30 мг у 1-й, 8, 15-й дні, етопозид  $100 \text{ мг/м}^2$  площі поверхні тіла у 1-5-й дні, цисплатин  $20 \text{ мг/м}^2$  у 1-5-й дні), яку розпочато 09.01.2024 року. 16.01.2024 було виконано контрольний загальний аналіз крові, за результатами якого рівень гемоглобіну становив 108 г/л, лейкоцитів –  $3,0 \times 10^9$ /л, тромбоцитів –  $80 \times 10^9$ /л. 29.01.2024 року проведено повторний загальний аналіз крові та встановлено рівень гемоглобіну 91 г/л, лейкоцитів  $2,8 \times 10^9$ /л, нейтрофілів  $0,5 \times 10^9$ /л, тромбоцитів  $9 \times 10^9$ /л. Призначено переливання 2 доз тромбоконцентрату. Парентерально вводили ельтромбопагу у дозі 50 мг щоденно. 31.01.2024 року проведено повторний загальний аналіз крові та виявлено, що рівень гемоглобіну складав 91 г/л, лейкоцитів –  $2,8 \times 10^9$ /л, нейтрофілів  $0,5 \times 10^9$ /л, тромбоцитів  $35 \times 10^9$ /л. Продовжено прийом ельтромбопагу у дозі 50 мг на добу. 05.02.2024 року рівень гемоглобіну становив 95 г/л, лейкоцитів –  $3,9 \times 10^9$ /л, нейтрофілів –  $1,4 \times 10^9$ /л, тромбоцитів –  $102 \times 10^9$ /л. 05.02.2024 року розпочато другий курс лікування за протоколом ВЕР у повних дозах. Ельтромбопагу було призначено у дозі 50 мг на добу протягом 10 днів після початку курсу. Найнижчий показник тромбоцитів дорівнював  $81 \times 10^9$ /л. На сьогодні рівень ХГЧ становить 1,1 мМО/мл, АФП – 2,8 нг/мл, ЛДГ – 380 ОД/л. За даними спіральної КТ об'ємне утворення заочеревинного простору зменшилося до  $9 \times 11 \times 36$  мм, що свідчить про часткову відповідь на лікування.

Ключем до успіху у лікуванні онкологічних захворювань є використання сучасних стандартів протипухлинного лікування та підтримуючої терапії з метою мінімізації небажаних ПЕ основного лікування, зокрема остеомодифікуючих засобів (золедронові, ібандронові кислоти), препаратів анти-тромбоцитопенічної дії (ельтромбопаг), антиеметичних (палонсетрон) засобів та препаратів для зменшення гепатотоксичності (адеметіонін і його комбінації).

Підготувала **Ірина Неміш**

# Гепатоцелюлярна карцинома

## Стандарт медичної допомоги

**Гепатоцелюлярна карцинома (ГЦК) – злоякісне новоутворення в печінці, що розвивається з гепатоцитів. Рання діагностика та початок лікування пацієнтів із ГЦК запобігають виникненню тяжких ускладнень і покращують якість життя пацієнтів. Медична допомога пацієнтам із ГЦК потребує міждисциплінарної співпраці та інтегрованого ведення хворих мультидисциплінарною командою фахівців, яка займається або спеціалізується на злоякісних новоутвореннях печінки. Саме цьому сприятимуть положення Стандарту медичної допомоги «Гепатоцелюлярна карцинома».**

### Загальна частина

**Назва діагнозу:** гепатоцелюлярна карцинома.

**Коди стану або захворювання.**

**НК 025: 2021.** «Класифікатор хвороб та споріднених проблем охорони здоров'я»:

**С 22.** Злоякісне новоутворення печінки і внутрішньо-печінкових жовчних проток.

### Розділ I. Організація надання медичної допомоги пацієнтам із ГЦК

**Положення стандарту медичної допомоги.** Медичною допомогою пацієнти з ГЦК забезпечуються у закладах охорони здоров'я (ЗОЗ), що надають спеціалізовану медичну допомогу.

Лікарі різних спеціальностей мають бути обізнані щодо основних факторів ризику і клінічних проявів онкологічних захворювань з метою раннього виявлення і направлення пацієнта до відповідного ЗОЗ.

**Обґрунтування.** Ефективна взаємодія між учасниками процесу вважається найкращою практикою лікування, а також невід'ємною складовою скоординованої допомоги в онкології.

Заходи з раннього (своєчасного) виявлення цього виду злоякісних пухлин дозволяють істотно поліпшити стан пацієнта.

### Критерії якості медичної допомоги

*Обов'язкові*

1. Пацієнти з підозрою на ГЦК з метою встановлення діагнозу і призначення лікування направляються до ЗОЗ, що надає спеціалізовану медичну допомогу пацієнтам із ГЦК.

2. Існують локально узгоджені письмові документи, що координують та інтегрують медичну допомогу для забезпечення діагностики і лікування пацієнтів із ГЦК.

3. Забезпечення пацієнтам із прогресуючим захворюванням після завершення спеціального лікування адекватного знеболення, проведення інших заходів з паліативної допомоги, а також симптоматичного

лікування відповідно до галузевих стандартів у сфері охорони здоров'я.

4. Пацієнти і, за згодою, члени сім'ї/особи, які здійснюють догляд, забезпечуються у доступній формі інформацією щодо стану пацієнта, плану обстеження, лікування і подальшого спостереження.

### Бажані

Надання інформації пацієнтам, які перенесли спеціальне протипухлинне лікування, щодо можливих віддалених побічних ефектів лікування, необхідності проведення періодичних обстежень у зв'язку з високою небезпекою виникнення рецидиву або іншої пухлини, а також рекомендацій щодо способу життя, режиму харчування і фізичних навантажень.

### Розділ II. Діагностика ГЦК

**Положення стандарту медичної допомоги.** Діагноз ГЦК встановлюється у ЗОЗ, що надають спеціалізовану медичну допомогу, на основі збору анамнестичних даних, фізикального обстеження, лабораторних, радіологічних методів дослідження (рис. 1) і за результатами морфологічного дослідження біопсії пухлинного утворення (панель 1).

При складанні плану лікування пацієнтам, яким встановлено діагноз ГЦК, призначають додаткові дослідження, проводять періопераційну підготовку, визначають прогноз захворювання.

**Обґрунтування.** ГЦК – первинне злоякісне новоутворення печінки, яке характеризується виникненням у паренхімі солідних пухлинних вогнищ, що походять із гепатоцитів. Основними факторами ризику розвитку ГЦК є цироз і хронічні захворювання печінки незалежно від етіології. Причинами розвитку ГЦК можуть стати вірусні гепатити В і С, алкогольна хвороба печінки, первинний гемохроматоз, неалкогольна жирова хвороба печінки (НАЖХП), первинний біліарний холангіт (IV стадія), дефіцит альфа-1-антитрипсину, пізня шкірна порфірія, хвороба Вільсона, вірус імунодефіциту

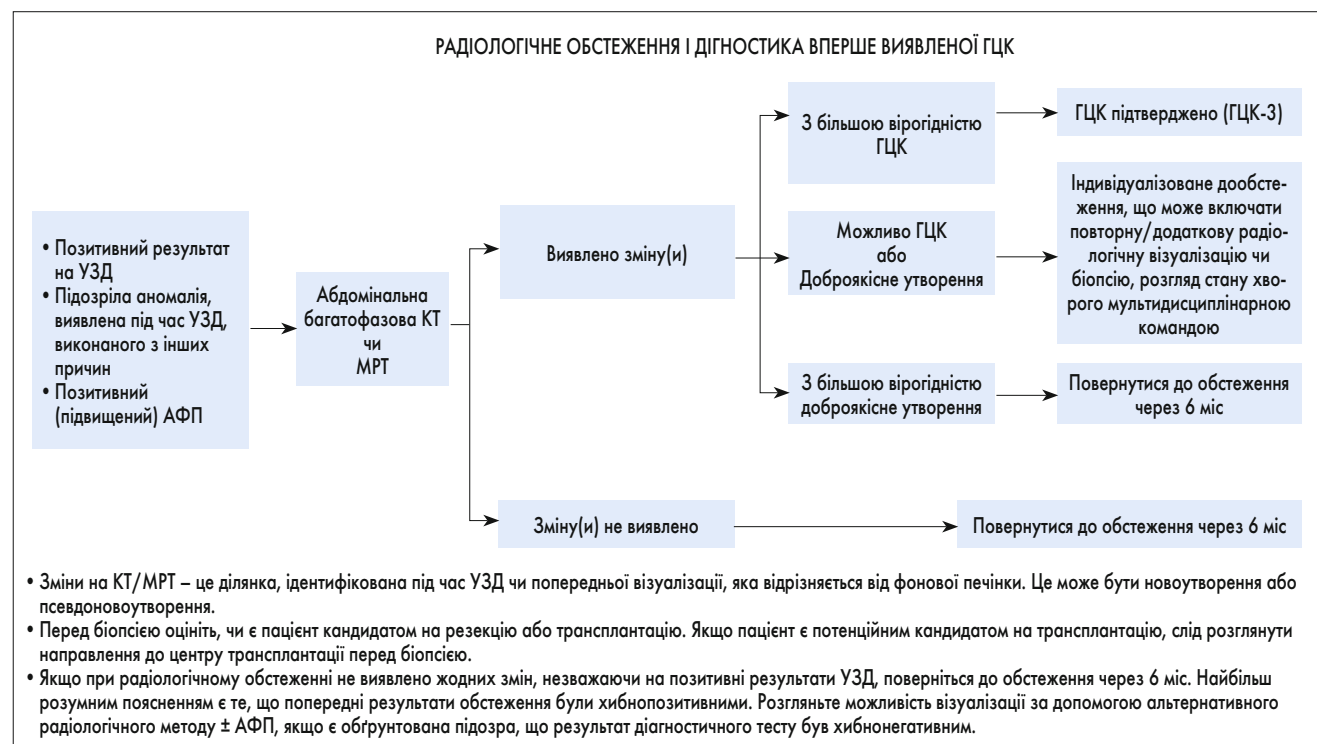


Рис. 1. Алгоритм досліджень для встановлення діагнозу ГЦК

Панель 1

### Принципи товстоголкової біопсії

#### 1. Ініціальна товстоголкова біопсія

- Новоутворення високопідозріле як злоякісне за даними мультифазної КТ або МРТ, але не відповідає візуалізаційним критеріям ГЦК.
- Новоутворення відповідає критеріям візуалізації ГЦК, але:
  - пацієнт не належить до групи високого ризику виникнення ГЦК (у нього немає цирозу, хронічного гепатиту В, поточного або попереднього вірусного гепатиту С);
  - у пацієнта наявний цироз серцевого походження, вроджений фіброз печінки або цироз через судинні хвороби, такі як синдром Бадда – Кіарі, спадкова геморагічна телеангіектазія або нодулярна регенеративна гіперплазія;
  - у пацієнта підвищений рівень СА19-9 або ракового ембріонального антигену із підозрою на внутрішньопечінкову холангіокарциному чи змішану гепатоцелюлярну холангіоцелюлярну карциному.
- Підтвердження метастатичного захворювання може змінити тактику лікування включно із клінічним дослідженням.
- Рішення щодо хірургічної резекції без товстоголкової біопсії має бути прийняте на мультидисциплінарному консилиумі.

#### 2. Якщо прийняте рішення щодо товстоголкової біопсії, вона має бути виконана до абляції.

#### 3. Повторна товстоголкова біопсія:

- недіагностична товстоголкова біопсія;
- попередня біопсія не корелює із даними візуалізаційних обстежень, біомаркерами чи іншими факторами.

людини, відносно рідко – спадкові порушення метаболізму. Перебіг ГЦК може бути безсимптомним упродовж тривалого часу, а паранеопластичні синдроми рідко проявляються і включають гіперхолестеринемію, еритроцитоз, гіперкальціємію та гіпоглікемію.

**Первинне обстеження** пацієнтів із підозрою на ГЦК передбачає мультидисциплінарну оцінку, включаючи дослідження етіологічного походження захворювання печінки, панель гепатитів для виявлення вірусної інфекції гепатиту В і С, оцінку наявності супутніх захворювань, оцінку функції печінки, у тому числі виявлення портальної гіпертензії, а також наявність метастатичного захворювання.

**Радіологічне обстеження ГЦК** передбачає використання мультифазного протоколу комп'ютерної томографії (КТ) печінки із внутрішньовенним контрастуванням (передконтрастна, нативна, артеріальна, портальна венозна фаза, delayed) або магнітно-резонансної томографії (МРТ) із внутрішньовенним контрастним підсиленням.

**Ультразвукове дослідження (УЗД)** із контрастним підсиленням (CEUS) може застосовуватися як інструмент для оцінки неоднозначних вузлів; не рекомендується його використання для оцінки стану всієї печінки, спостереження або стадіювання.

**Для пацієнтів із підозрою на ГЦК**, а також пацієнтів із випадково виявленими печінковою масою або вузлом на УЗД або іншому зображенні рекомендується оцінка за допомогою мультифазної КТ черевної порожнини з контрастним підсиленням або МРТ (бажано з використанням контрасту на основі гадолінію) з метою визначення розміру і кількості утворень, судинної анатомії та позапечінкової патології. Якщо під час мультифазного обстеження з контрастним підсиленням не виявлено пухлини або виявлене утворення однозначно є доброякісним, то пацієнти мають перебувати під спостереженням (УЗД та визначення альфа-фетопротейну – АФП – через 6 міс).

**Молекулярна діагностика** передбачає визначення сироваткового рівня АФП, хоча воно не є чутливим або специфічним діагностичним тестом для ГЦК, оскільки рівень сироваткового АФП може бути підвищений в осіб

Продовження на стор. 24.

# Гепатоцелюлярна карцинома

## Стандарт медичної допомоги

Продовження. Початок на стор. 23.

із деякими незлоякісними захворюваннями, такими як хронічний вірусний гепатит В і С, або перебувати в межах норми у 30% пацієнтів із ГЦК. Рекомендується проведення додаткових візуальних обстежень (КТ або МРТ) у пацієнтів із підвищеним рівнем сироваткового АФП без наявності пухлини в печінці.

Первинна трепанобіопсія підозрюваної ГЦК може розглядатися у випадках, коли результати мультифазної КТ або МРТ не відповідають критеріям зображення для ГЦК. Первинна трепанобіопсія може виконуватися пацієнтам, які не належать до групи високого ризику розвитку ГЦК; пацієнтам із захворюваннями, що супроводжують формування незлоякісних вузлів (кардіальний цироз, вроджений печінковий фіброз або цироз, пов'язаний із судинними порушеннями, такими як синдром Бадда – Кіарі, спадкова геморагічна телеангіоектазія або вузлова регенеративна гіперплазія печінки); у пацієнтів із підвищеним рівнем СА19-9 або ракового ембріонального антигену. Якщо розглядається проведення трепанобіопсії, її слід виконати до абляції.

Основними локалізаціями метастазів ГЦК є легені, надниркові залози, очеревина та кістки, тому рекомендується проведення КТ грудної клітки, за необхідності – остеосцинтиграфії та/або додаткових обстежень кісток; мультифазну контрастну КТ або КТ/МРТ черевної порожнини, КТ/МРТ таза. Збільшені лімфатичні вузли часто спостерігаються у пацієнтів із вірусними гепатитами, первинним жовчним цирозом та іншими захворюваннями печінки, що сприяють розвитку ГЦК. Виявлення захворювання з лімфатичним метастатичним ураженням за допомогою перехресного зображення є неспецифічним.

Початкова оцінка функції печінки включає вимірювання рівня білірубину, аспартатамінотрансферази (АСТ), аланінтрансамінази (АЛТ), лужної фосфатази (ЛФ), визначення протромбінового часу (ПТЧ) у вигляді міжнародного нормалізованого відношення (МНВ), альбуміну та рівня тромбоцитів (корелюючого для портальної гіпертензії). Інші рекомендовані тести включають загальний клінічний аналіз крові (ЗАК), азот сечовини і креатинін для оцінки функції нирок; креатинін також є встановленим прогностичним маркером у пацієнтів із захворюванням печінки. Додаткова оцінка функціональної резервної здатності печінки перед її резекцією у пацієнтів із цирозом може проводитися за допомогою різних інструментів, таких як ультразвукова та МРТ-еластографія (які можуть забезпечувати і кількісно оцінювати ступінь фіброзу, пов'язаного з цирозом), нефокальна печінкова біопсія та транс'югулярна біопсія печінки з вимірюванням тиску.

Ознаки портальної гіпертензії можуть бути оцінені за допомогою КТ/МРТ, езофагогастроуденоскопії або контрастно підсиленого крос-секційного зображення.

Для оцінки функціональної резервної здатності печінки у пацієнтів із цирозом використовується класифікація за шкалою Чайлда – П'ю (табл.).

Таблиця. Шкала Чайлда – П'ю			
Хімічні та біохімічні параметри	Бали, що відповідають збільшенню аномалії		
	1	2	3
Енцефалопатія (ступінь)	Відсутня	1-2	3-4
Асцит	Відсутній	Незначний	Помірний
Альбумін (г/дл)	>3,5	2,8-3,5	<2,8
Протромбіновий час Секунд більше норми МНВ	<4	4-6	>6
Білірубін (мг/дл) Для пацієнтів із первинним біліарним цирозом	<2	2-3	>3
	<4	4-10	>10

**Клас А=5-6 балів; клас В=7-9 балів; клас С=10-15 балів.**  
**Клас А: низький оперативний ризик.**  
**Клас В: помірний оперативний ризик.**  
**Клас С: високий оперативний ризик.**

### Критерії якості медичної допомоги

#### Обов'язкові

1. Діагностичні заходи при первинному обстеженні пацієнтів із підозрою на ГЦК передбачають збір анамнестичних даних, фізикальне обстеження, спрямоване на виявлення неспецифічних ознак ГЦК (жовтяниці, апатії, втрати маси тіла, загальної слабкості та болю у верхній частині живота, гепатомегалії, асцити), наявність супутніх захворювань.

2. З метою встановлення етіології захворювання печінки призначають дослідження для виявлення вірусної інфекції гепатиту В і/або С. Панель гепатитів включає визначення:

- поверхневого антигену гепатиту В (HBsAg). Якщо він позитивний, необхідно перевірити е-антиген гепатиту В, е-антитіла до гепатиту В і кількісну ДНК вірусу гепатиту В; пацієнт має бути направлений до фахівця із захворювань печінки;
- поверхневих антитіл до гепатиту В (лише для оцінки вакцини). Антитіла до ядерного антигену гепатиту В (HBcAb) IgG, HBcAb IgM слід перевіряти лише у випадках гострого вірусного гепатиту. Ізольований HBcAb IgG може бути хронічним HBV і має спонукати до кількісного визначення ДНК вірусу гепатиту В;
- антитіл до гепатиту С. У разі позитивного результату необхідно перевірити кількісну РНК вірусу гепатиту С і його генотип, а пацієнт має бути направлений до фахівця із захворювань печінки.

3. Початкова оцінка функції печінки передбачає вимірювання рівнів білірубину, АСТ, АЛТ, ЛФ, визначення ПТЧ у вигляді МНВ, альбуміну та рівня тромбоцитів (корелюючого для портальної гіпертензії), ЗАК, азоту сечовини та креатиніну для оцінки функції нирок.

4. Рекомендовано після позитивного результату скринінгу або контрольного обстеження пролікованого пацієнта виконати багатфазну КТ або МРТ із внутрішньовенним контрастуванням з метою

підтвердження діагнозу і визначення стадії захворювання.

5. Передопераційна візуалізація ГЦК здійснюється за допомогою КТ або МРТ із внутрішньовенним контрастуванням.

6. Для виявлення метастатичної хвороби та оцінки функції печінки, включаючи визначення наявності портальної гіпертензії (наприклад, варикозно розширені вени, спленомегалія, тромбоцитопенія), призначаються візуальні та лабораторні дослідження: УЗД-еластографія печінки та селезінки, езофагогастрокопія (виявлення варикозно змінених вен стравоходу), КТ, МРТ, визначення рівня АФП у сироватці крові.

7. Діагноз ГЦК у пацієнтів із виявленими факторами ризику ГЦК може бути встановлений неінвазивним способом за допомогою радіологічних методів (МРТ і КТ) на основі діагностичних зображень при мультифазовому зображенні.

8. Пацієнтам зі встановленими факторами ризику розвитку ГЦК необхідно проводити спостережні обстеження з використанням УЗД і вимірюванням рівня АФП (кожні 6 місяців). У разі зростання рівня АФП або виявлення пухлинного вузла печінки розміром  $\geq 10$  мм на УЗД проводиться додаткове обстеження з використанням абдомінальної мультиспіральної КТ або МРТ.

9. Діагноз ГЦК можна встановити без товстоголкової біопсії методом контрастно підсиленої МРТ для печінкових вузлів розміром 2 см або менше, виявлених при УЗД за критеріями Liver Imaging Reporting and Data System (LIRADS).

10. Ураження, які не відповідають критеріям радіологічної візуалізації, описаним вище для ГЦК, потребують індивідуального обстеження, яке може включати додаткову візуалізацію (КТ/МРТ) або товстоголкову біопсію після міждисциплінарного обговорення і відповідно до алгоритмів лікування (рис. 2, 3).

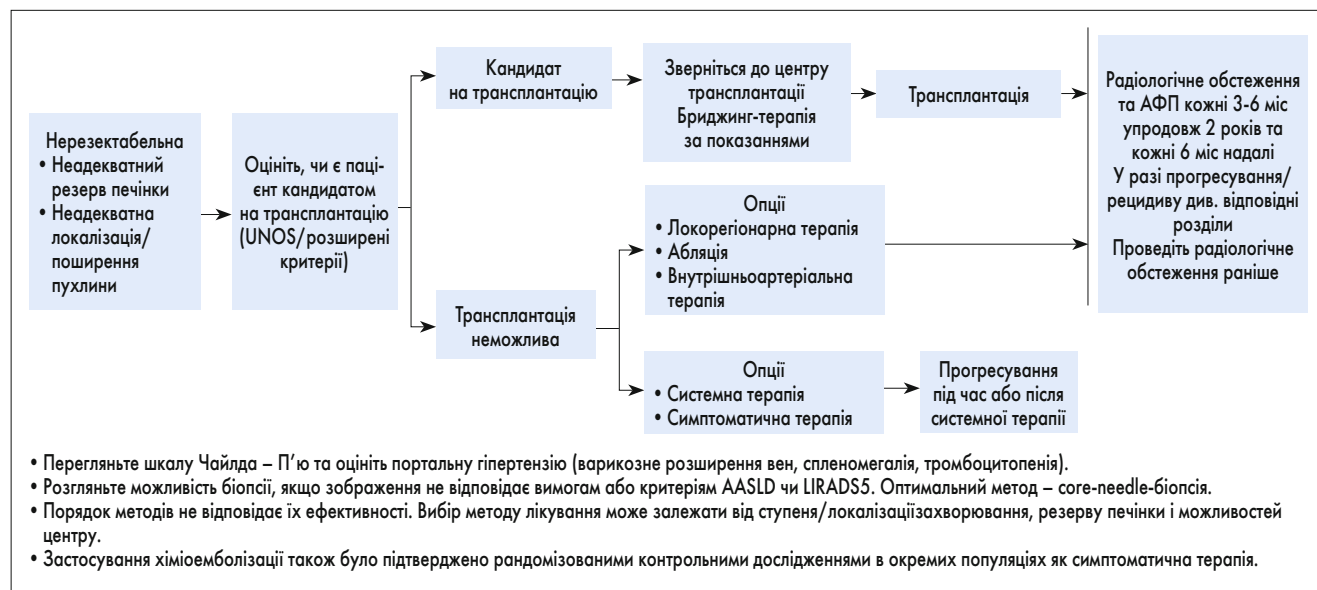


Рис. 2. Алгоритм спостереження за хворими з нерезектабельною ГЦК

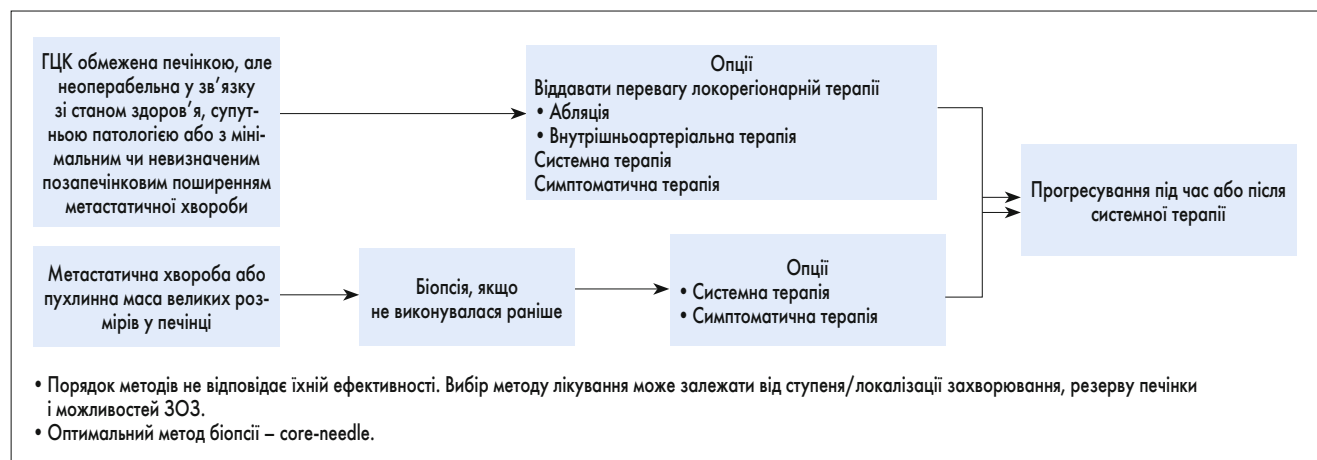


Рис. 3. Алгоритм лікування при неоперабельній ГЦК і метастазах



11. Якщо результати обстеження неоднозначні щодо наявності ГЦК або доброякісності процесу, надаються рекомендації стосовно проведення індивідуального обстеження, включаючи додаткові методи візуалізації або біопсію.

12. Пацієнтам, у яких виявлено новоутворення печінки, але відсутній високий ризик розвитку ГЦК, слід запропонувати провести трепанобіопсію новоутворення.

#### Бажані

1. За необхідності рекомендовано виконання CEUS і визначення рівня сироваткових маркерів: АФП, лінзового аглютинін-реактивного АФП (AFP-L3), дес-гамма-карбокситротромбіну (DCP).

2. Пацієнтам, у яких підтверджено ГЦК, з метою прогнозування перебігу захворювання проводиться позитронно-емісійна томографія з КТ (ПЕТ-КТ).

### Розділ III. Лікування пацієнтів із ГЦК

**Положення стандарту медичної допомоги.** Спеціальне протипухлинне лікування пацієнтів із ГЦК здійснюється виключно у ЗОЗ, що надають спеціалізовану медичну допомогу.

Для вибору найбільш оптимальної та ефективної стратегії лікування, за якої можна досягти найкращого прогнозу захворювання зі збереженою якістю життя, ведення пацієнтів із ГЦК передбачає мультидисциплінарний підхід. План лікування пацієнта з ГЦК, складений консиліумом фахівців і погоджений з пацієнтом, має враховувати стадію захворювання, швидкість росту пухлини, функцію печінки, загальний стан пацієнта.

Лікування ГЦК передбачає застосування хірургічних методів (резекції, трансплантації печінки), локорегіонарних методів (абляції та внутрішньоартеріальної селективної хіміотерапії), системної терапії.

**Обґрунтування.** Лікування ГЦК часто ускладнюється наявністю супутніх захворювань печінки. Крім того, різна етіологія ГЦК та її дія на печінку можуть впливати на ефективність лікування. Супутня патологія (цироз, гостре пошкодження нирок, портальна гіпертензія, гострі вірусні гепатити, імунодефіцитні стани тощо) впливає на вибір методу лікування у пацієнтів із ГЦК і потребує мультидисциплінарного підходу. При виборі методу лікування мають бути враховані ризики можливих токсичних ефектів від лікування і потенційні переваги.

Противірусна терапія гепатитів В і С у пацієнтів із ГЦК може розглядатися як передумова для безпечного та ефективного лікування ГЦК. Терміни призначення противірусної терапії залежать від стадії ГЦК, визначення її резектабельності і можливості проведення трансплантації печінки. Рішення щодо необхідності лікування, термінів його початку і тривалості приймається в кожному окремому випадку шляхом міждисциплінарного обговорення із залученням лікаря-інфекціоніста згідно з галузевими стандартами медичної допомоги при вірусних гепатитах В і С.

Резекція печінки є лікувальним методом у пацієнтів із одиночною пухлиною будь-якого розміру без ознак макроваскулярної інвазії при ГЦК. Вона може виконуватися з низькими показниками рівня післяопераційних ускладнень і смертності. Оскільки резекція

печінки у пацієнтів із ГЦК включає видалення функціональної паренхіми на тлі наявного супутнього захворювання органа, ретельний відбір пацієнтів базується на характеристиках пацієнта, а також показниках печінки і пухлини/пухлин. Необхідно враховувати загальний соматичний стан пацієнта і наявність супутньої патології, яка є незалежним прогностичним фактором періопераційної летальності. Також потрібно враховувати функціональну здатність печінки, об'єм перспективного залишку печінки, технічні аспекти, пов'язані з пухлиною та індивідуальними анатомічними особливостями печінки, до прийняття рішення щодо її резекції.

Резекція печінки є методом вибору, якщо у пацієнта:

- функція печінки адекватна (клас А за шкалою Чайлда – П'ю без портальної гіпертензії);
- майбутній залишковий об'єм печінки – принаймні 20% у пацієнтів без цирозу, принаймні 30–40% у пацієнтів із класом А за шкалою Чайлда – П'ю, можливість збереження адекватного притоку/відтоку крові та жовчі.

Резекція може бути проведена, якщо багатовогнищеве ураження обмежене та резектабельне, а також при інвазії великих судин.

Для пацієнтів із хронічним захворюванням печінки, для яких заплановано проведення резекції, має бути розглянута передопераційна емболізація портальної вени.

#### Панель 2

### Принципи системної хіміотерапії ГЦК

#### Терапія першої лінії

##### Бажані режими

Атезолізуаб + бевацизуаб (тільки клас А за шкалою Чайлда – П'ю; категорія 1)

##### Інші рекомендовані режими

Сорафеніб (клас А за шкалою Чайлда – П'ю або В7)  
Пембролізуаб (категорія 2В)

##### Режими, що використовуються за певних обставин

Атезолізуаб + бевацизуаб (тільки клас В за шкалою Чайлда – П'ю)

Для пухлин із високим мутаційним навантаженням (ТМВ-Н)

#### Наступні лінії терапії при прогресуванні захворювання

##### Варіанти

Регорафеніб (тільки клас А за шкалою Чайлда – П'ю)

Кабозантиніб (тільки клас А за шкалою Чайлда – П'ю)

Сорафеніб (тільки клас А або В7 за шкалою Чайлда – П'ю)

##### Інші рекомендовані режими

Пембролізуаб (тільки клас А за шкалою Чайлда – П'ю)

##### Режими, що використовуються за певних обставин

Рамуцируаб (АФП $\geq$ 400 нг/мл і тільки клас А за шкалою Чайлда – П'ю)

Для пухлин зі статусом MSI-H/dMMR

Для пухлин з позитивною мутацією у гені RET



Рис. 4. Алгоритм визначення та оцінки резектабельності ГЦК

#### Панель 3

### Принципи локорегіонарної терапії

#### Загальні положення

Усі пацієнти з ГЦК повинні пройти обстеження щодо потенційної терапії (резекція, трансплантація, а для невеликих вогнищ – стратегія абляції).

Місцеву, регіонарну терапію слід розглядати у пацієнтів, які не є кандидатами на радикальне хірургічне лікування, або як частину стратегії переведення пацієнтів на іншу терапію. Вони в цілому поділяються на абляцію, артеріально спрямовану терапію та променеви.

#### Інформація про лікування

**Абляція (радіочастотна, кріоабляція, черезшкірна спиртова ін'єкція, мікрохвильова абляція)**

Усі пухлини мають піддаватися абляції, якщо проводиться лікування пухлинного утворення та краю здорової тканини у разі термічної абляції. Оцінювання краю не проводиться при черезшкірній ін'єкції етанолу.

Пухлини повинні бути в місці, доступному для абляції черезшкірним/лапароскопічним/відкритим способом.

Слід бути обережними під час абляції вогнищ, що розташовані поблизу великих судин, великих жовчних проток, діафрагми та інших внутрішньочеревних органів.

Сама по собі абляція може бути радикальною при лікуванні утворень  $\leq 3$  см. У ретельно відібраних пацієнтів із невеликими правильно розташованими вогнищами необхідно розглянути абляцію як остаточне лікування в контексті мультидисциплінарного підходу. Вогнища розміром від 3 до 5 см можна лікувати з метою продовження життя, використовуючи артеріально спрямовану терапію або комбінацію артеріально спрямованої терапії та абляції, якщо пухлина доступна для абляції.

Нерезектабельні вогнища розміром понад 5 см слід розглянути для лікування за допомогою артеріально спрямованої, системної чи променевої терапії.

Наразі жодна ад'ювантна терапія не була ефективною після абляції.

#### Артеріально спрямована терапія

Усі пухлини, незалежно від локалізації, можуть бути піддані артеріально спрямованій терапії за умови, що артеріальне кровопостачання пухлини може бути ізольованим без надмірного нецільового лікування.

Артеріально спрямована терапія включає трансартеріальну емболізацію (ТАЕ), хіміоемболізацію (трансартеріальну хіміоемболізацію (ТАСЕ) і ТАСЕ з кульками, що навантажені ліками (DEB-TASE).

Усі види артеріально спрямованої терапії відносно протипоказані пацієнтам із рівнем білірубину понад 3 мг/дл, хіба що можливо провести сегментарне лікування.

Системна терапія може бути доцільною після артеріально спрямованої терапії у пацієнтів з адекватною функцією печінки, коли рівень білірубину повертається до початкового, якщо є докази залишкової/рецидивуючої пухлини, що не піддається додатковому місцевому лікуванню.

Для деяких пацієнтів із первинно нерезектабельним захворюванням та досягнутою відповіддю на терапію можна розглянути можливість проведення хірургічного втручання після завершення системної терапії.

Для пацієнтів із класом А за шкалою Чайлда – П'ю, які відповідають критеріям трансплантації та в яких пухлина резектабельна, можна розглянути як проведення резекції, так і трансплантації. Літні пацієнти можуть отримати користь від резекції печінки або трансплантації при ГЦК, але вони потребують ретельного відбору, оскільки загальна виживаність у них нижча, ніж молодих пацієнтів.

Трансплантація печінки також є методом лікування для пацієнтів із ранньою формою ГЦК і помірним чи тяжким цирозом, який має істотну перевагу, оскільки видалюється як ідентифіковані, так і невиявлені пухлинні ураження, усувається цироз печінки, що лежить в основі розвитку ГЦК, а також уникаються хірургічні ускладнення, пов'язані з недостатнім об'ємом перспективного залишку печінки. Після виконаної трансплантації також існує ризик потенційних ускладнень, таких як рання смертність і проблеми, пов'язані з хронічною імуносупресією.

Локорегіонарні методи, які включають абляцію та внутрішньоартеріальну терапію, рекомендуються при одиничних пухлинах у неоперабельних пацієнтів

Продовження на стор. 26.

# Гепатоцелюлярна карцинома

## Стандарт медичної допомоги

Продовження. Початок на стор. 23.

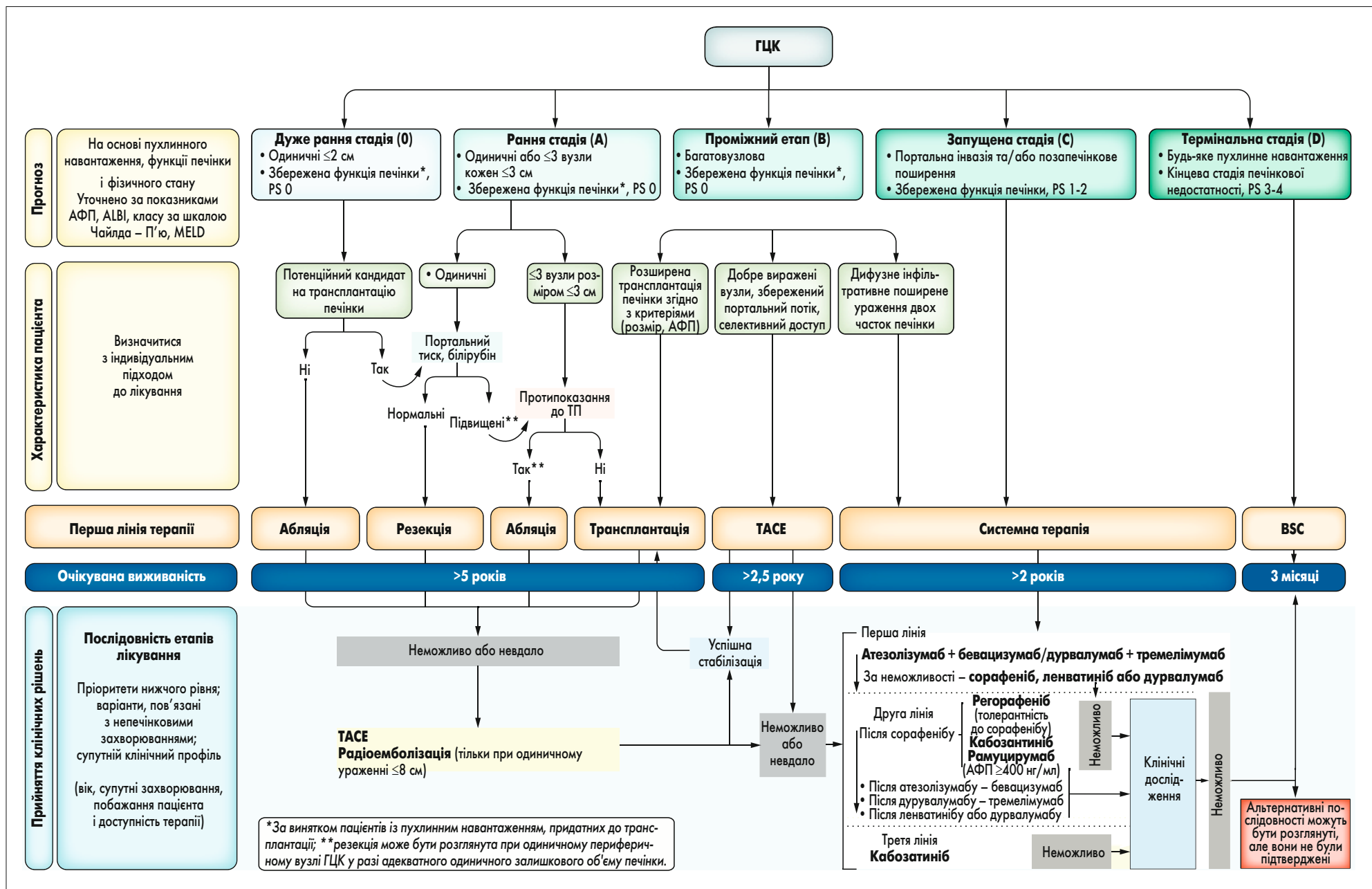


Рис. 5. Стадіювання і загальний алгоритм ведення пацієнтів із ГЦК за системою Барселонської клініки (BCLC, 2022)

або при множинних пухлинах та є альтернативою резекції або трансплантації печінки; внутрішньоартеріальна терапія може бути «містком» до трансплантації печінки для пацієнтів у листі очікування.

Для пацієнтів із поширеною стадією захворювання і прогресуючим захворюванням методом лікування є системна терапія.

### Критерії якості медичної допомоги

#### Обов'язкові

1. З метою визначення стратегії лікування проводиться оцінка резектабельності пухлини згідно з алгоритмом (рис. 4).

2. Пацієнти з ГЦК і цирозом печінки розглядаються як потенційні кандидати на трансплантацію печінки відповідно до алгоритму на рисунку 5.

3. Резекційна хірургія печінки як радикальний метод лікування онкологічного захворювання рекомендована пацієнтам з однією пухлиною або 3 пухлинами із максимальним діаметром до 3 см без вираженої макроваскулярної інвазії у разі наявності цирозу печінки (ступінь вираженості цирозу А за шкалою Чайлда – П'ю) і відсутності проявів портальної гіпертензії.

4. У разі нерезектабельності пухлини, наявності метастазів лікування здійснюється за алгоритмами (рис. 2, 3).

5. Системна терапія (панель 2) є методом лікування пацієнтів із поширеною пухлиною (метастатичною хворобою/місцевим поширенням). Як першу лінію терапії рекомендовано застосовувати комбінацію атезоліумабу і бевацизумабу.

6. Для прогресуючого захворювання після системної терапії першої лінії рекомендується декілька варіантів терапії наступної лінії, які включають регорафеніб,

кабозантиніб і рамуцирумаб. Регорафеніб і кабозантиніб рекомендовані лише пацієнтам із функцією печінки А за шкалою Чайлда – П'ю, тоді як рамуцирумаб – лише пацієнтам із початковим рівнем АФП 400 нг/мл або вище і функцією печінки А за шкалою Чайлда – П'ю.

7. Для всіх пацієнтів із пізніми стадіями ГЦК, які отримували системну терапію, рекомендовано проводити періодичну оцінку ефективності лікування з попереднім зображенням ділянок ризику метастатичного прогресування, включаючи грудну клітку, черевну порожнину і таз.

8. Пацієнтам із вперше встановленим діагнозом ГЦК із новоутвореннями гепатопанкреатобілярної зони рекомендовано направлення до ЗОЗ, що надають спеціалізовану медичну допомогу і мають досвід лікування пацієнтів з цією патологією.

9. Внутрішньоартеріальна терапія рекомендована пацієнтам із множинними вогнищами пухлини, які не є кандидатами на резекцію або трансплантацію печінки. Усі ГЦК, незалежно від розташування в печінці, можуть піддаватися внутрішньоартеріальним методам лікування за умови, що артеріальне кровопостачання пухлини є ізольованим. Основні принципи локорегіонарних методів лікування наведені на панелі 3.

10. Абляція є варіантом лікування ретельно відібраних пацієнтів із пухлинами ГЦК  $\leq 2$  см у діаметрі, локалізованими в доступному місці і віддаленими від основних судинних, жовчних структур і суміжних органів. Пухлини розміром від 3 до 5 см можна лікувати комбінацією мікрохвильової абляції та/або внутрішньоартеріальної терапії, якщо їх розташування є сприятливим для абляції, а функція печінки адекватна.

11. Визначення часового проміжку хірургічного втручання після системної терапії здійснюється консиліумом лікарів за участю онколога, радіолога, інших фахівців.

12. Пацієнтам, які перенесли резекцію чи абляцію печінки, призначають сорафеніб з метою лікування нерезектабельної ГЦК в ад'ювантній лінії терапії.

13. Пацієнтам зі збереженою функцією печінки, якщо рівень білірубину повернувся до базового та є ознаки залишкової або рецидивної пухлини, для якої неможливе використання додаткових локальних методів лікування, рекомендовано призначити сорафеніб після внутрішньоартеріальних втручань.

14. Пацієнтам з неоперабельною пухлиною і непридатним для трансплантації печінки, з локалізованою хворобою, які не є кандидатами на хірургічне втручання через загальний стан здоров'я або супутнє захворювання, пропонують дистанційну (зовнішню) променеву терапію (EBRT) або стереотаксичну променеву терапію (SBRT) як альтернативу абляції та/або емболізації чи коли ці методи лікування виявилися неефективними/протипоказані.

#### Бажані

1. З метою зменшення прогресування пухлини і підготовки пацієнта, який є кандидатом на трансплантацію печінки, до операції рекомендовано провести бриджинг-терапію.

2. З метою зменшення пухлинної маси (тобто загальної маси злоякісної пухлинної тканини) у відібраних пацієнтів із прогресуючою ГЦК (без віддалених метастазів), які не підпадають під загальноприйнятні критерії трансплантації з метою майбутньої пересадки, рекомендовано провести терапію для зниження стадії захворювання (рис. 5).

**Розділ IV. Спостереження пацієнтів із ГЦК**

**Положення стандарту медичної допомоги.** Спостереження пацієнтів із груп ризику щодо можливого розвитку ГЦК і спостереження пацієнтів із ГЦК здійснюється виключно у ЗОЗ, що надають спеціалізовану медичну допомогу.

Спостереження доцільне для пацієнтів із цирозом печінки будь-якої етіології та із хронічним вірусним гепатитом В, навіть за відсутності цирозу.

Спостереження щодо ГЦК потребують пацієнти з груп ризику незалежно від їх віку. АФП і УЗД печінки є найбільш широко використовуваними методами виявлення ГЦК. КТ/МРТ застосовують у випадку неможливості візуалізації або ж нечіткості візуалізації вогнищ ГЦК за допомогою УЗД. Дослідження серологічного рівня АФП може поступово покращити інформативність рентгенологічних методів обстеження.

Пацієнти із хронічним вірусним гепатитом, які отримали противірусну терапію, повною ремісією чи задовільним ефектом повинні проходити спостережні дослідження щодо ГЦК (рис. 6).

**Обґрунтування.** Існують дані, що спостереження за допомогою визначення рівня сироваткового АФП та УЗД печінки кожні 6 міс може знизити смертність від ГЦК на 37%.

До групи ризику щодо ГЦК входять пацієнти з вірусно-індукованим цирозом печінки (гепатити В і С) і невірусними причинами цирозу (алкогольний цироз, СГ, НАЖХП або НАСГ, первинний біліарний холангіт IV стадії, дефіцит альфа-1-антитрипсину), а також носії вірусу гепатиту В без цирозу, незалежно від причини. Інші менш поширені причини цирозу включають вторинний біліарний цироз, хворобу Вільсона, склерозуючий холангіт, гранульоматозну хворобу, хворобу накопичення глікогену IV типу, медикаментозно-індуковані захворювання печінки, обструкцію венозного відтоку, хронічну правобічну серцеву недостатність і трикуспідальну регургітацію.

Рекомендується проведення обстеження з використанням УЗД і вимірюванням рівня АФП кожні 6 міс у пацієнтів зі встановленими факторами ризику розвитку ГЦК. У разі зростання рівня АФП або виявлення пухлинного вузла печінки розміром  $\geq 10$  мм на УЗД рекомендується додаткове обстеження з використанням абдомінальної мультиспіральної КТ або МРТ, засноване на рекомендаціях Американського товариства гепатологів (AASLD) та LI-RADS. Радіологічне визначення характеру пухлин печінки розміром менше 10 мм є складним завданням. Якщо виявлено вузли такого розміру, то УЗД і вимірювання рівня АФП слід повторити через 3-6 міс. Пацієнти з вірусним гепатитом, які мають повну або стійку відповідь на противірусне лікування, повинні продовжувати періодичні обстеження незважаючи на цю відповідь.

Виявлення ранньої ГЦК у пацієнтів із термінальною печінковою недостатністю вважається гіпердіагностикою, останнє може призвести до надмірного лікування, збільшення витрат, несприятливих фізичних наслідків і психологічних збитків без покращення загальної виживаності чи якості життя.

**Спостереження.** Рекомендується багатофазове високоякісне поперечне зображення грудної клітки, черевної порожнини та таза кожні 3-6 міс протягом 2 років, потім кожні 6 міс. Багатофазова візуалізація

поперечного перерізу (тобто КТ або МРТ) є кращим методом для спостереження після лікування через його надійність в оцінці артеріальної васкуляризації, що пов'язано з підвищеним ризиком рецидиву ГЦК після лікування. Підвищені рівні АФП пов'язані з поганим прогнозом після лікування і їх слід вимірювати кожні 3-6 міс протягом 2 років, потім кожні 6 міс. Радіологічну візуалізацію та визначення АФП треба здійснювати щонайменше протягом 5 років. У разі рецидиву захворювання слід розглянути повторну оцінку згідно з початковим дослідженням пацієнтів із неоперабельним ГЦК.

**Критерії якості медичної допомоги****Обов'язкові**

1. Пацієнтам, у яких підтверджено наявність гепатитів С, В у гострій або хронічній формі, з метою виявлення пухлини на ранній стадії необхідно проводити УЗД печінки і дослідження АФП кожні 6 міс.

2. Якщо під час мультіфазного обстеження з контрастним підсиленням не виявлено пухлинну масу або виявлене утворення однозначно є доброякісним, то пацієнтам рекомендовано повернутися до обстеження (УЗД та АФП через кожні наступні 6 міс).

3. Пацієнти з цирозом печінки і тяжкою печінковою дисфункцією (клас С за шкалою Чайлда – П'ю) повинні проходити обстеження, якщо вони є кандидатами на трансплантацію печінки.

4. Після завершення програми лікування слід проводити радіологічне обстеження та визначати АФП кожні 3-6 міс впродовж 2 років, а в подальшому кожні 6 міс.

5. У разі прогресування/рецидиву захворювання лікування пацієнта здійснюється відповідно до алгоритму (рис. 3).

**Індикатори якості медичної допомоги**

1. Наявність у ЗОЗ, що надає спеціалізовану медичну допомогу, клінічного маршруту пацієнта (КМП) із ГЦК.

2. Частка пацієнтів, для яких отримано інформацію щодо медичного стану впродовж звітного періоду.

3. Частка випадків ГЦК, виявлених упродовж звітного періоду, для яких діагноз підтверджено.

4. Виживаність пацієнтів із ГЦК.

**Паспорти індикаторів якості медичної допомоги**

1. **Наявність у ЗОЗ, що надає спеціалізовану медичну допомогу, КМП із ГЦК.** Зв'язок індикатора із затвердженими настановами, стандартами і протоколами медичної допомоги.

Цей індикатор характеризує організаційний аспект запровадження сучасних медико-технологічних документів у регіоні. Якість медичної допомоги пацієнтам, відповідність надання медичної допомоги вимогам КМП, відповідність КМП чинному СМД цим індикатором висвітлюватися не можуть, але для аналізу цих аспектів необхідне обов'язкове запровадження КМП у ЗОЗ.

Дані надаються закладами спеціалізованої медичної допомоги, розташованими на території обслуговування, до структурних підрозділів з питань охорони здоров'я місцевих державних адміністрацій.

2. **Частка пацієнтів, для яких отримано інформацію щодо медичного стану впродовж звітного періоду.**

Доцільно обраховувати індикатор окремо для лікарів, які надають первинну медичну допомогу, та лікарів-онкологів. При аналізі індикатора слід враховувати неприпустимість формального і необґрунтованого віднесення до чисельника індикатора тих пацієнтів, які не проходили медичний огляд протягом звітного періоду. У первинній медичній документації мають бути задокументовані факти медичного огляду хворого, а також наявність або відсутність повторних проявів захворювання.

Пацієнти, для яких такі записи в медичній документації відсутні, не включаються до чисельника індикатора, навіть якщо лікар має достовірну інформацію про те, що пацієнт живий і перебуває на території обслуговування (за відсутності даних медичного огляду).

Цільовий (бажаний) рівень значення індикатора на етапі запровадження СМД не визначається для запобігання викривленню реальної ситуації внаслідок адміністративного тиску.

Дані надсилаються лікарями, які надають первинну медичну допомогу, розташованими в районі обслуговування, до структурних підрозділів з питань охорони здоров'я місцевих державних адміністрацій. Дані надаються лікарями-онкологами до онкологічного закладу, розташованого на території обслуговування.

Джерелом інформації є форма № 025/о, форма № 030-6/о, база даних Національного канцер-реєстру України.

3. **Частка випадків ГЦК, виявлених протягом звітного періоду, для яких діагноз підтверджено морфологічно.**

Цільовий (бажаний) рівень значення індикатора на етапі запровадження СМД не визначається для запобігання викривленню реальної ситуації внаслідок адміністративного тиску.

ЗОЗ, який надає дані: онкологічний заклад, канцер-реєстри, інформаційно-аналітичні відділи онкологічних закладів, розташованих на території обслуговування. Національний канцер-реєстр України.

Дані надаються відповідно до вимог технології ведення канцер-реєстру.

4. **Виживаність пацієнтів із ГЦК.**

Показник відносної виживаності має розраховуватися за допомогою уніфікованого програмного забезпечення Національним канцер-реєстром України, в якому реалізована відповідна методологія. Доцільне обчислення показника 1-, 2-, 3-, 4-, 5-річної відносної виживаності залежно від статі та стадії захворювання.

Неприпустимі прямі порівняння показника відносної виживаності з аналогічними показниками, обчисленими за іншою методологією (1-річна летальність; кількість хворих, які не прожили року з моменту встановлення діагнозу; кількість хворих, що перебувають на онкологічному обліку 5 років і більше, тощо). На валідність показника відносної виживаності впливає повнота даних щодо життєвого стану пацієнтів, які перебувають на онкологічному обліку. У разі значної (більше 5%) кількості випадків, цензурованих через відсутність достовірної інформації про життєвий стан хворих, можлива систематична помилка при порівняннях. Міжрегіональні порівняння показника відносної виживаності мають проводитися з урахуванням статистичної похибки. Слід зважати на загальну недостатню кількість пацієнтів для проведення щорічних міжрегіональних порівнянь.

Дані відносної виживаності пацієнтів із ГЦК, встановлені в 2016-2020 рр., наведені в Бюлетені Національного канцер-реєстру України № 23 «Рак в Україні, 2020-2021. Захворюваність, смертність, показники діяльності онкологічної служби» (інтернет-посилання на сайті Національного канцер-реєстру).

Цільовий (бажаний) рівень значення індикатора на етапі запровадження СМД не визначається для запобігання викривленню реальної ситуації внаслідок адміністративного тиску.

ЗОЗ, який надає дані: онкологічні заклади, канцер-реєстри, інформаційно-аналітичні відділи онкологічних закладів, розташовані на території обслуговування, Національний канцер-реєстр України.

Дата оновлення стандарту – 2028 р.

Текст адаптовано та уніфіковано відповідно до стандартів Тематичного випуску Медичної газети «Здоров'я України». Повний текст: <https://moz.gov.ua>

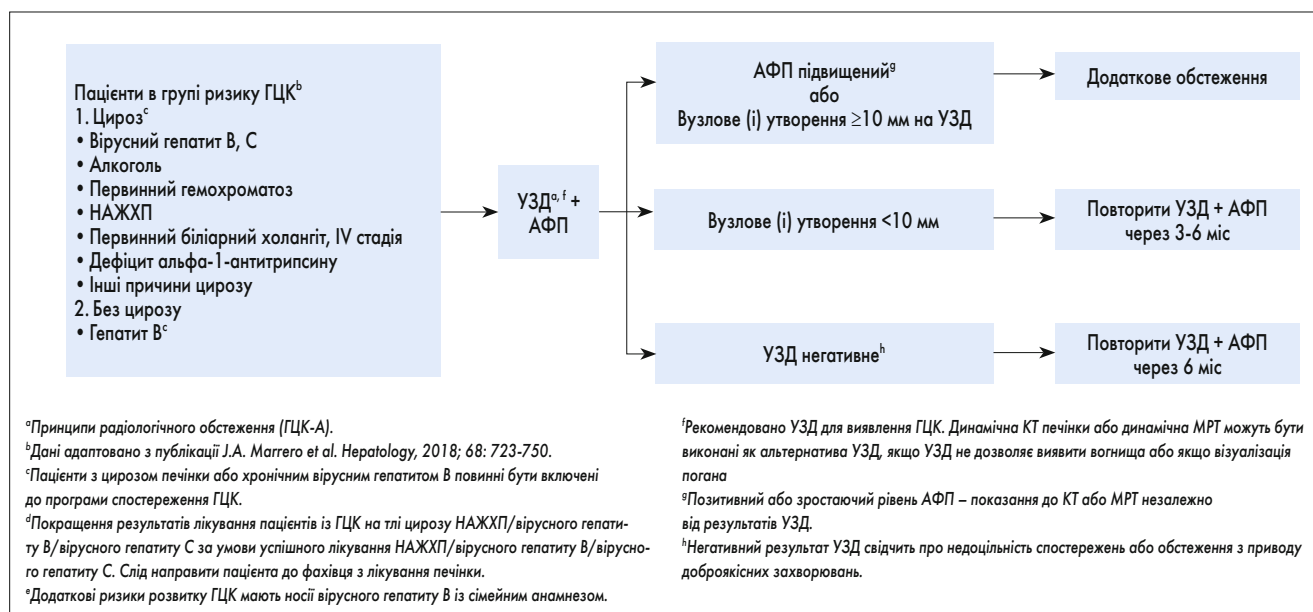


Рис. 6. Алгоритм спостереження пацієнтів із ГЦК<sup>a</sup>

Я.В. Шпарик, к. мед. н., доцент, завідувач відділення хіміотерапії  
КНП ЛОР «Львівський онкологічний регіональний лікувально-діагностичний центр»

## Новини з симпозиуму ASCO GI-2024



Щорічний глобальний симпозиум Американського товариства клінічної онкології (ASCO) з раку органів шлунково-кишкового тракту (GI) традиційно відбувається у Сан-Франциско в середині січня. Цього року захід пройшов 18-20 січня з понад 4500 учасниками. Цей симпозиум покликаний проаналізувати останні інноваційні наукові досягнення, орієнтовані на вирішення стратегії лікування раку органів шлунково-кишкового тракту (ШКТ) та міждисциплінарні підходи до нього.



Я.В. Шпарик

**Гасло ASCO GI-2024 – «Мистецтво та наука лікування раку: від комфорту до одужання» (The Art & Science of Cancer Care: From Comfort to Cure).**

Традиційну основну лекцію цього року випала честь прочитати доктору Кіммі Нг (Kimmie Ng), яка є директором-засновником Центру колоректального раку в молодому віці Інституту раку Дана – Фарбера в Бостоні. Це фактично частина Гарвардського університету, де саме дослідники інституту Дана – Фарбера винайшли, зокрема, такі революційні протипухлинні засоби, як імаїніб та гефїтиніб. Вказаний центр – один із перших у США, який надає спеціальну онкологічну допомогу молодим пацієнтам з колоректальним раком (КРР). Лекція Кіммі Нг присвячена дослідженню унікальних проблем, з якими стикаються пацієнти з раннім (у віці до 50 років) початком раку ШКТ. Це був перший тип раку, який привернув увагу через швидке зростання захворюваності з невідомих причин серед молодих людей за останні десятиліття, і також найпоширеніший з ранніх випадків раку ШКТ. Традиційно для останніх років розглядалися відмінності в захворюваності та смертності від усіх видів раку ШКТ, особливо КРР, за расовою та етнічною належністю, бо у темношкірих пацієнтів частіше діагностують КРР і, що важливо, набагато частіше у молодшому віці. Крім того, їх смертність на 40% вища, ніж білих пацієнтів. Доктор Кіммі Нг висловила припущення, що причиною є не стільки біологічні відмінності, як доступ до якісної медичної допомоги та скринінгу. Хворі на КРР у молодому віці стикаються з унікальними проблемами. У них часто спостерігається вищий рівень психосоціального дистресу, особливо коли на цьому етапі їхнього життя діагностовано рак у термінальній стадії. Багато з них займаються вихованням маленьких дітей, а також часто доглядають старших батьків. Інші молоді пацієнти тільки починають планувати або розширювати свої сім'ї, а це означає, що фертильність є величезною проблемою. На жаль, деякі методи лікування можуть поставити під загрозу фертильність. Доктор Кіммі Нг підкреслила необхідність тісної співпраці епідеміологів, фундаментальних вчених, експертів з геноміки, мікробіоміки, імунології, ІТ-галузі (у тому числі штучного інтелекту) та клінічних дослідників, щоб прискорити темпи генерування й аналізу даних для розробки нових стратегій раннього виявлення, профілактики та лікування КРР, оскільки зараз криві захворюваності та смертності зростають. Доктор Кіммі Нг емоційно зазначила, що єдине запитання, яке не дає їй спати і на яке вона не має відповіді, – чому частота раннього початку раку зростає. Його вирішення дасть можливість покращити допомогу молодим пацієнтам.

Щодо оригінальних повідомлень на цьогорічному симпозиумі, то найбільша увага зосереджувалася на ролі циркулюючої пухлинної ДНК (ctDNA). Вона є підтвердженим маркером мінімальної залишкової хвороби (MRD) при КРР, але її клінічне застосування для прийняття рішень щодо лікування все ще перебуває на найпершому етапі розвитку. На ASCO GI-2024 повідомили результати двох досліджень – BESPOKE CRC і AGITG DYNAMIC-Rectal, – які підтверджують користь визначення ctDNA у вирішенні питання щодо призначення ад'ювантної хіміотерапії.

Доктор П.М. Касі представив перші результати дослідження BESPOKE CRC, у якому оцінюється ймовірність MRD на основі ctDNA, що допомагає приймати рішення щодо ад'ювантної хіміотерапії для пацієнтів із КРР II-III стадії. Потреба у проведенні такого дослідження випливає з необхідності проспективної оцінки

та підтвердження результатів попередніх ретроспективних аналізів. Останні вказували на те, що доведена MRD може бути корисним інструментом для прийняття рішень щодо лікування. Через велику зацікавленість пацієнтів і центрів медичної допомоги користю аналізу ctDNA проспективне дослідження BESPOKE вперше забезпечило платформу для контрольованого вивчення цього показника на відміну від того, коли пацієнти випадково замовляють деякі з тестів самостійно, а потім не знають, що з ними робити.

У дослідженні було проаналізовано зразки плазми крові 350 пацієнтів з КРР: 154 з II стадією та 196 з III стадією. ctDNA була виявлена та кількісно визначена за допомогою персоналізованого аналізу з інформацією про первинну пухлину. Після її радикального видалення 232 пацієнти отримували ад'ювантну хіміотерапію, а 118 перебували під спостереженням. Медіана спостереження становила 24,8 місяця. Загалом отримали 15,6% позитивних результатів тесту на ctDNA при першому перегляді набору даних і, що не дивно, більше у пацієнтів з III, ніж із II стадією (22 проти 7%). Якщо проаналізувати співвідношення ризиків, то у разі позитивного результату тесту на ctDNA незалежно від стадії ризик рецидиву у 20 разів вищий порівняно з негативним результатом.

У дослідженні також оцінювали, чи має ctDNA прогностичне значення для виживаності. У ctDNA-позитивних пацієнтів, які отримували ад'ювантну хіміотерапію, медіана безрецидивної виживаності (БРВ) дорівнювала 18,7 порівняно з 6,7 місяця у тих, хто перебував під спостереженням без хіміотерапії (відносний ризик – ВР – 3,9; 95% довірчий інтервал – ДІ – 1,3-11,5;  $p=0,01$ ).

Продемонстрована важливість очищення (кліренсу) ctDNA. У групі пацієнтів з початково позитивним ctDNA-статусом у 39,1% (18/46) із них кліренс ctDNA досягався через 12 тижнів після операції. Пацієнти з кліренсом ctDNA мали довшу БРВ порівняно з тими, ctDNA-статус яких залишався позитивним (медіана БРВ 24,2 проти 13,8 місяця; ВР 0,4; 95% ДІ 0,1-1,0;  $p=0,045$ ), однак БРВ була меншою, ніж у пацієнтів із ctDNA-негативним статусом як на 4-му, так і на 12-му тижнях (ВР 22,5; 95% ДІ 6,8-75,0;  $p<0,0001$ ). Доктор Касі зауважив, що несподіваний результат був виявлений у негативних за ctDNA пацієнтів – БРВ незначно відрізнялася і не залежала від того, отримували вони хіміотерапію чи ні (ВР 1,1; 95% ДІ 0,3-3,9;  $p=0,89$ ). Доповідач припустив два сценарії для пацієнтів із ctDNA-негативним статусом: вони або одужали, або рівень ctDNA був настільки низьким, що жоден з існуючих методів не був достатньо чутливим для його виявлення (P.M. Kasi, abstr. 9).

Досі клініцисти обґрунтовують свої терапевтичні рішення щодо ад'ювантної хіміотерапії при КРР на багатьох змінних, включаючи вік пацієнта, розмір пухлини (зокрема показник pT), її поширення на лімфатичні вузли та інших. Натомість у дослідженні II фази AGITG DYNAMIC-Rectal вивчали користь оцінювання ctDNA для рішення щодо призначення ад'ювантної хіміотерапії при раку прямої кишки, оскільки відомо лише про її помірну користь при пухлинах цієї локалізації, що підвищує значення відмови від непотрібного лікування. У дослідження включили хворих на рак прямої кишки (cT3-4 та/або cN+) після неoad'ювантної хіміопроменевої терапії та тотальної мезоректумектомії (ТМЕ). Пацієнти були розподілені у співвідношенні 2:1 для

ведення з визначенням ctDNA або стандартного ведення за вибором клініциста. Пацієнти з позитивним результатом тесту на ctDNA через 4 та/або 7 тижнів після операції 4 місяці отримували хіміотерапію на основі оксаліплатину та/або фторпіримідину. Пацієнти з ctDNA-негативним статусом не отримували хіміотерапії, якщо лімфатичні вузли не були уражені, або за вибором клініциста, якщо вузли були залучені. Основною кінцевою точкою дослідження було застосування ад'ювантної хіміотерапії.

Дослідження припинили передчасно через COVID-19 і все ширше застосування тотальної неoad'ювантної терапії. Проте навіть з меншою, ніж очікувалося, когортною авторами продемонстрували, що підхід до ад'ювантної терапії, керований визначенням ctDNA, призвів до зниження частоти застосування хіміотерапії. Рівень «позитивності» ctDNA склав 28%. Лише 46% пацієнтів у групі контролю ctDNA отримували ад'ювантну хіміотерапію порівняно з 77% пацієнтів у групі стандартного лікування. Крім того, дублет на основі оксаліплатину застосовували 28% пацієнтів у групі з аналізом ctDNA порівняно з 25% пацієнтів у групі стандартного лікування. Трирічна БРВ при веденні з урахуванням ctDNA і стандартному веденні становили 76 і 82% відповідно.

Для хворих на ранній рак прямої кишки із ctDNA-позитивним статусом після операції попри використання ад'ювантної хіміотерапії ризик рецидиву раку залишався високим, набагато вищим, ніж у пацієнтів із негативним результатом тесту на ctDNA, які не отримували хіміотерапії. Ризик рецидиву був більш ніж у 2 рази вищий (38 проти 17%) у ctDNA-позитивній групі, це свідчить про те, що їм потрібна ефективніша терапія.

У цьому дослідженні з'ясовано, що більшість (80%) пацієнтів з ctDNA-негативним статусом та рецидивом захворювання мали метастази лише в легенях. На думку доктора Жанни Тай, це свідчить, що у пацієнтів з невеликими метастазами в легенях у кровообіг не виділяється ctDNA або принаймні її достатня для виявлення за допомогою сучасних аналізів кількість, тому такі випадки пропускаються. За даними досліджень FOWARC і RAPIDO в LARC, також визначено, що легені є найпоширенішим місцем рецидиву. Отже, в епоху тотальної неoad'ювантної терапії для пацієнтів, у яких після операції є ctDNA-позитивний статус, слід розглянути призначення нової терапії, а не продовжувати ту саму хіміотерапію, яку використовували в неoad'ювантному режимі. Якщо ctDNA-статус негативний, можна розглянути можливість відмови від хіміотерапії. Але все залежить від того, наскільки клініцист готовий прийняти невелику кількість хибнонегативних результатів і наскільки ефективна хіміотерапія при негативному результаті тесту на ctDNA (J. Tie, abstr. 12).

Метою дослідження GALAXY було з'ясувати, чи є післяопераційний рівень ctDNA прогностичною ознакою рецидиву захворювання. Початкові результати дослідження були представлені на симпозиумі ASCO GI-2022. Вони показали, що відстеження ctDNA після операції є сильним прогностичним маркером і може надати можливість оптимізувати клінічні результати для пацієнтів із КРР. Представлений цього року аналіз досліджував, чи існує кореляція між ctDNA та результатами лікування пацієнтів. Вивчали доопераційний та післяопераційний рівень ctDNA у пацієнтів із резектабельним КРР I-IV стадій. Дослідження

охопило 2998 пацієнтів, у яких для виявлення та кількісного визначення ctDNA у зразках плазми, зібраних через 1; 3; 6; 9; 12; 18 і 24 місяці після операції, використовувався персоналізований аналіз з урахуванням характеристик пухлини. Після операції пацієнтам призначали курс ад'ювантної хіміотерапії (38%) або спостереження (62%). Результати 24-місячного аналізу підтвердили, що 98% пацієнтів, у яких спочатку зафіксовано кліренс ctDNA, а потім виник радіологічний рецидив, зазнали молекулярного рецидиву до 18-го місяця після операції, що підкреслює важливість продовження аналізу ctDNA.

Спеціально досліджували пацієнтів із KPP II-III стадій та з'ясували, що наявність ctDNA у вікні MRD (від 2 тижнів після операції до 10 тижнів після операції або до початку ад'ювантної хіміотерапії) є прогностичним фактором нижчої БРВ (БР 12,05; 95% ДІ 9,46-15,34;  $p < 0,0001$ ). У пацієнтів із II-III стадіями 24-місячна БРВ становила 89,3% у ctDNA-негативній когорті порівняно з 33,5% у ctDNA-позитивній. У цьому аналізі з 445 пацієнтами із ctDNA-позитивним статусом у вікні MRD 117 (26,2%) мали кліренс ctDNA через 6 місяців після ад'ювантної хіміотерапії. Кліренс ctDNA під час ад'ювантної хіміотерапії був індикатором ефективності лікування та асоціювався з більшою БРВ (БР 6,72; 95% ДІ 3,84-11,76;  $p < 0,0001$ ) порівняно з відсутністю кліренсу. Зменшення концентрації ctDNA, крім того, передбачало клінічні результати. У пацієнтів, які отримували ад'ювантну хіміотерапію та мали зниження концентрації ctDNA від 50 до 100%, значно покращилася БРВ порівняно з пацієнтами зі зниженням концентрації ctDNA лише на 0-50% (БР 2,41; 95% ДІ 1,42-4,09;  $p = 0,001$ ). Пацієнти з ctDNA-позитивним статусом у будь-який час мали значно нижчу БРВ порівняно з пацієнтами з ctDNA-негативним статусом на будь-якій стадії (БР 42,01; 95% ДІ 30,88-57,14;  $p < 0,0001$ ), і зокрема II-III стадіях (БР 53,79; 95% ДІ 36,66-78,91;  $p < 0,0001$ ; Н. Yukami, abstr. 6).

Водночас у дослідженні II-III фази COBRA NRG-GI005 отримали неочікувані результати. Вивчали кліренс ctDNA у хворих на рак товстої кишки II стадії, які за клінічними факторами ризику піділягали лише активному спостереженню. Пацієнти були рандомізовані для стандартного спостереження (але з визначенням ctDNA, результат якого не впливав на показання до лікування) або тестування на ctDNA, а при позитивному його результаті призначали 6-місячну ад'ювантну хіміотерапію капецитабіном/оксалиплатином або mFOLFOX6, хворих із ctDNA-негативним статусом другої групи спостерігали. Первинною кінцевою точкою першої фази дослідження був кліренс ctDNA через 6 місяців. Після того, як було набрано 635 із запланованих 1408 пацієнтів, дослідження призупинили, оскільки кліренс ctDNA був неочікувано вищим у групі спостереження, ніж у хворих із ctDNA-позитивним статусом, які отримували хіміотерапію. На думку дослідників, ці результати викликають сумніви щодо точності аналізу ctDNA, який використовується для відбору пацієнтів для спостереження або лікування (Van K. Morris, abstr. 5).

Можливо, в недалекому майбутньому ctDNA допоможе розв'язати ще деякі проблемні питання, про які йшлося на ASCO GI-2024, зокрема як недостатнього, так і надмірного лікування KPP.

Ще 20 років тому, коли концепція неoad'ювантної хіміотерапії активно впроваджувалася у лікування раку грудної залози, рак органів ШКТ (зокрема прямої кишки) вважали відносно резистентним до хіміотерапії, через що онкологи не розглядали такої стратегії. Але упродовж останніх років повідомлено результати кількох великих досліджень, у яких доведено ефективність так званої тотальної неoad'ювантної терапії (стандартно включає комбінацію фторпіримідинів з оксалиплатином, наприклад, FOLFOX, а згодом опромінення  $\pm$  хіміотерапія фторпіримідинами). Вона дає можливість у частини пацієнтів досягти повної клінічної відповіді і стає підставою у деяких із них відмовитися від травматичної операції ТМЕ та зберегти високу якість життя. Останнім часом набула популярності тактика активного спостереження за такими пацієнтами (watch and wait – спостерігай і чекай). Однак з'ясувалося, що виникнення місцевих рецидивів у таких хворих (а це стається приблизно у 30% із них) є незалежним фактором ризику розвитку віддалених метастазів.

У доповіді Лаури Фернандес із Португалії підбито підсумки ретроспективного аналізу двох проспективно

підтримуваних реєстрів, які включали клінічні дані пацієнтів із раком прямої кишки після неoad'ювантної терапії. Пацієнти були розподілені на дві групи: 1 – експериментальна група, що включала пацієнтів після неoad'ювантної хіміопроменевої терапії, у яких спостерігалася повна клінічна відповідь, а згодом розвинувся локальний рецидив (508 учасників), 2 – пацієнти з регресуванням пухлини 3 ступеня, у яких виявлено майже повну патоморфологічну відповідь (такою вважали наявність 10% або менше залишкових зляжисних клітин у видаленому зразку) після ТМЕ (893 особи). Загалом частота віддалених метастазів була значно вищою у неоперованих хворих із локальними рецидивами (22,8 проти 10,2%;  $p \leq 0,001$ ). Трирічна виживаність без розвитку віддалених метастазів була значно нижчою у неоперованих пацієнтів із локальним рецидивом порівняно з тими, яким провели ТМЕ (75 проти 87%;  $p = 0,001$ ). Ці знання дозволяють надавачам медичних послуг краще інформувати пацієнтів про ризики, переваги та можливі сценарії, пов'язані з варіантами лікування. Однак ретроспективний характер дослідження є потенційним обмеженням, через це могли не врахувати нещодавні досягнення або зміни в протоколах лікування, що потенційно вплинуло на отримані результати (L.M. Fernandez, abstr. 7).

Під час обговорення результатів ретроспективного аналізу доктор Abhineet Uppal з MD Anderson Cancer Center зазначав, що між двома когортами можуть бути невідомі відмінності. Тому не зрозуміло, що є причиною віддалених метастазів – локальний рецидив сам по собі чи пухлини, які рецидивують, за своєю природою схильні до вищого ризику розвитку віддалених метастазів незалежно від способів лікування первинної пухлини. Необхідні трансляційні дослідження, які забезпечать краще розуміння геноміки раку прямої кишки, що допоможе ідентифікувати пацієнтів, які мають високий ризик місцевого рецидиву та/або віддалених метастазів.

Важливим для повсякденної практики було повідомлення щодо реальної практики ад'ювантної хіміотерапії у хворих з III стадією раку товстої кишки. Клінічні рекомендації Національної онкологічної мережі США (NCCN) і рекомендації ASCO включають 3- або 6-місячну ад'ювантну хіміотерапію для пацієнтів після радикальної операції з приводу раку товстої кишки III стадії низького ризику. У NCCN також рекомендують обидва варіанти для раку товстої кишки III стадії високого ризику, тоді як ASCO пропонує 6-місячне лікування для пацієнтів із захворюванням лише високого ризику. Коротший період застосування ад'ювантної терапії ґрунтується на аналізі групи IDEA, яка запропонувала 3-місячну ад'ювантну терапію комбінацією CAPOX як більш безпечний (зокрема, за рахунок скорочення тривалості застосування оксалиплатину, а отже – зниження нейротоксичності) і менш обтяжливий варіант для багатьох пацієнтів з раком товстої кишки III стадії.

Доктор Тарані Крішнан та співавт. надали аналіз щодо клінічної практики застосування режимів CAPOX та FOLFOX в ад'ювантній терапії раку товстої кишки III стадії в Канаді. З 452 пацієнтів з реальної практики, включених до цього аналізу, майже половині (48%) було запропоновано 6-місячний курс ад'ювантної хіміотерапії, з них 51% – CAPOX і 49% – FOLFOX. Решті – 234 (52%) пацієнтам – планувалося провести ад'ювантну хіміотерапію (97% CAPOX) протягом 3 місяців. З усіх пацієнтів, котрим було заплановане на 6-місячне лікування за схемами CAPOX або FOLFOX, майже третина (29%) мали низький ризик захворювання. Зазначено, що багатьом пацієнтам із раком товстої кишки III стадії, які мають підстави до призначення 3-місячного курсу ад'ювантної терапії CAPOX, все ще пропонують більш тривалий 6-місячний режим CAPOX або FOLFOX. Тобто незважаючи на меншу токсичність, у Канаді застосування короткочасної ад'ювантної хіміотерапії залишається низьким. А це має важливий вплив не лише на токсичність (зокрема нейротоксичність), а й використання ресурсів, необхідні візити для лікування та витрати системи охорони здоров'я (T. Krishnan, abstr. 83). Мабуть, у багатьох регіонах України є подібна до канадської проблема надмірного лікування таких пацієнтів (причому це стосується не лише III, але й II стадії).

Не менш важливою проблемою для щоденної практики, ніж надмірне лікування, є невиправдане виконання складних діагностичних процедур. У доповіді Роя Черніговського йшлося про надмірне використання

позитронно-емісійної комп'ютерної томографії (ПЕТ-КТ) у пацієнтів із KPP, які завершили курс лікування в Ізраїлі. Доповідач зазначив, що відома низка рекомендацій від авторитетних організацій щодо показань до застосування цього діагностичного дослідження. Зокрема, ініціатива ASCO Choosing Wisely («Мудрий вибір», 2021 р.), рекомендації Європейського товариства медичної онкології (ESMO, 2023 р.), Американського товариства хірургів товстої та прямої кишки (2022 р.), NCCN (версія 1 за 2024 р.) не підтримують проведення ПЕТ-КТ у пацієнтів без симптомів, які завершили лікування і перебувають у періоді спостереження після радикального лікування KPP.

За великою базою даних в Ізраїлі дослідники ідентифікували 1799 пацієнтів із KPP, які отримували ад'ювантну хіміотерапію після радикальної операції із січня 2017 по грудень 2021 року. Для кожного пацієнта фіксували кількість проведених ПЕТ-КТ. При медіані спостереження 3,6 року середня кількість ПЕТ-КТ, виконаних для кожного пацієнта, становила 3. ПЕТ-КТ не проводили лише 27% пацієнтів. Протягом 4-річного дослідження 364 (20,2%) пацієнти пройшли одну ПЕТ-КТ, а 946 (52,6%)  $\geq 2$  ПЕТ-КТ, тоді як 25 пацієнтів, що становлять 1,4% усієї когорти дослідження, пройшли  $\geq 10$  ПЕТ-КТ! Навіть в Ізраїлі ПЕТ-КТ не так легко доступна, як звичайна комп'ютерна томографія (КТ), а це означає, що апарати ПЕТ-КТ є досить цінними і пріоритетно мають використовуватися для пацієнтів, які отримують найбільшу користь від обстеження, на відміну від випадків, коли достатньо регулярної КТ. Крім того, ПЕТ-КТ є чутливим, але дуже неспецифічним методом, і зайві процедури ПЕТ-КТ часто призводять до сумнівних результатів, які вимагають подальшої обробки, потенційно непотрібних втручань (наприклад, біопсії підозрілого важкодоступного ураження), занепокоєння пацієнта та збільшення навантаження на всю систему охорони здоров'я. Серед причин надмірного застосування ПЕТ-КТ може бути віра лікаря в те, що цей метод дає більшу впевненість у результатах. Крім того, на думку доповідача, деякі лікарі можуть бути не повністю обізнані ні з рекомендаціями Choosing Wisely щодо ПЕТ-КТ, ні з істотною різницею у вартості між двома методами. Зрештою, самі пацієнти можуть активно вимагати ПЕТ-КТ як заміну КТ, вважаючи, що ПЕТ-КТ є кращим дослідженням (R. Tschernichovsky, abstr. 216).

Від себе зауважимо, що аналізуючи в рутинній практиці рекомендації, які надавалися нашим пацієнтам під час консультацій за кордоном, можемо відзначити надмірне застосування деяких діагностичних процедур. Іноді закралася думка, чи справді пацієнт консультований в Ізраїлі (згодом додалася і Туреччина), якщо йому не рекомендували провести там ще й ПЕТ-КТ, причому як у випадках яскраво вираженого дисемінованого захворювання, так і під час спостереження в безсимптомний період, із обґрунтуванням цієї процедури підвищеним ризиком рецидиву, нерідко трактованим маніпулятивно.

Ендоскопічна техніка все ширше впроваджується в онкології для проведення складних оперативних втручань. За останнє десятиліття торакоскопична езофагектомія у світі стали широко використовувати як малоінвазивну езофагектомію при раку грудного відділу стравоходу. Порівняно з відкритою трансторакальною езофагектомією торакоскопичний метод має кілька переваг: кращі косметичні наслідки, менша травма тканин грудної стінки, полегшення болю, менша післяопераційна запальна реакція та нижча післяопераційна захворюваність. Проте залишаються деякі технічні труднощі, оскільки при раку грудного відділу стравоходу існують обмеження мінімально інвазивної езофагектомії порівняно з відкритою трансторакальною езофагектомією. Слід відзначити істотну нестачу широкомасштабних багаточисельних рандомізованих контрольованих досліджень, у яких би порівнювали торакоскопичну езофагектомію зі звичайною відкритою трансторакальною езофагектомією, особливо у плані тривалої виживаності.

Доктор Хіроя Такеучі з Японії представив на ASCO GI-2024 результати першого рандомізованого дослідження III фази (MONET), у якому порівнювали торакоскопичну езофагектомію (150 пацієнтів) з відкритою трансторакальною езофагектомією (150 пацієнтів) у пацієнтів із раком грудного відділу стравоходу I-III стадій.

Продовження на стор. 30.

# Новини з симпозиуму ASCO GI-2024

Продовження. Початок на стор. 28.

Первинною кінцевою точкою була загальна виживаність (ЗВ). Медіана спостереження становила 2,6 року. Трирічна ЗВ сягала 82,0 і 70,9% у групах торакоскопічної езофагектомії та відкритої трансторакальної езофагектомії відповідно. Пацієнти в групі торакоскопічної езофагектомії мали вищу 3-річну БРВ, ніж пацієнти після відкритої трансторакальної езофагектомії (72,9 проти 61,9% відповідно). Подібні показники резекції R0 були зареєстровані в групах торакоскопічної езофагектомії (95,3%) і відкритої трансторакальної езофагектомії (90,0%). Хоча в обох групах спостерігалася зів'язна післяопераційна загальна захворюваність, частка повторних операцій була нижчою у групі торакоскопічної езофагектомії (2,0%) порівняно з такою відкритої трансторакальної езофагектомії (4,1%). Через 3 місяці після операції частка респіраторної дисфункції була нижчою в групі торакоскопічної езофагектомії порівняно з групою відкритої трансторакальної езофагектомії. Доктор Такеучі додав, що хоча торакоскопічна езофагектомія є визнаним малоінвазивним методом, трансіатальна езофагектомія за допомогою медіастиноскопа є ще одним варіантом, який також потребує подальшого дослідження у хворих на рак грудного відділу стравоходу. Іншою перспективною можливістю є роботизована малоінвазивна езофагектомія, що поставить на порядок денний ретельну оцінку економічних факторів (Н. Takeuchi, abstr. 249).

За результатами рандомізованого дослідження LASRE (1070 хворих на низький рак прямої кишки з 22 великих центрів у Китаї), лапароскопічні операції, які виконувалися досвідченими хірургами ( $\geq 100$  ТМЕ лапароскопічним методом), не поступалися відкритим операціям у забезпеченні 3-річної БРВ – 81,4% у групі лапароскопії проти 79,8% у групі відкритого втручання (BR 0,9; 95% ДІ 0,7-1,2;  $p=0,558$ ). Трирічна ЗВ становила 91,7% у групі лапароскопічної операції проти 93,7% у групі відкритої ( $p=0,243$ ). Частота місцевих рецидивів через 3 роки дорівнювала 3,8 і 2,4% відповідно ( $p=0,209$ ; P. Chi, abstr. 8).

Триває активне вивчення ролі імунотерапії при раку органів ШКТ. Було представлено важливі оновлення даних двох ключових досліджень (попередні їх результати див. «Новини з конгресу ESMO-2023» у «Медицинській газеті «Здоров'я України», 2023, №5, стор. 10-13), у яких оцінювали додавання інгібіторів імунних контрольних точок до періопераційної хіміотерапії гастро-езофагеальної аденокарциноми. В оновленому аналізі KEYNOTE-585 у групі 203 пацієнтів, які отримували FLOT, частота рCR підвищилася з додаванням пембролізумабу порівняно з плацебо (17 проти 7%). Однак, подібно до результатів, про які вже повідомлялося на ESMO-2023, для когорти, що отримувала цисплатин + фторурацил, і когорт комбінованого лікування цисплатин + фторурацил і FLOT додавання пембролізумабу до FLOT не сприяло значному покращенню ні виживаності без подій (BR 0,79; 95% ДІ 0,52-1,22), ні ЗВ (BR 1,04; 95% ДІ 0,66-1,66; S.-E. Al-Batran, abstr. 247).

У глобальному дослідженні MATTERHORN оцінювали додавання дурвалумабу до періопераційної хіміотерапії FLOT у пацієнтів з резектабельною гастро-езофагеальною аденокарциномою. З 948 пацієнтів 66% мали клінічну стадію T3, 69% – клінічну стадію N+, 49% – статус PD-L1  $<5\%$ , а 8% – високий статус мікросателітної нестабільності (MSI). Частота рCR підвищилася з додаванням дурвалумабу (19 проти 7%), при цьому покращення відповіді спостерігалася як в осіб без MSI (BR 2,98), так і з високою MSI (BR 4,28). Незважаючи на обнадійливість результатів, доведеться дочекатися більш зрілих даних (зокрема щодо виживаності без подій і ЗВ), перш ніж вносити будь-які зміни в стандарти лікування (Y.Y. Janjigian, abstr. LBA246).

На останніх великих міжнародних онкологічних форумах все частіше повідомляються результати великих

клінічних досліджень нових оригінальних (тобто не біоеквівалентних) засобів з групи інгібіторів контрольних точок, які є продуктом китайських біотехнологів і вже мають офіційну реєстрацію не лише в Китаї, а й у Європі та США (експерти розглядають їх під гаслом «China is coming»). На ASCO GI-2024 повідомили результати застосування камрелізумабу (це інгібітор PD-1 з групи добре відомих пембролізумабу та ніволумабу, який вже зареєстровано в Китаї – AiRuiKa® – для 8 показань) в неоад'ювантній хіміотерапії резектабельного місцево-поширеного плоскоклітинного раку стравоходу (T1b-3N1-3M0 або T3N0M0) у дослідженні ESCORT-NEO/NCCES0 (391 пацієнт). Зауважимо, що це, мабуть, єдине дотепер дослідження у такій когорті пацієнтів. Проводили лише два цикли медикаментозного лікування, після чого оперували хворих і оцінювали рCR: у групі А (камрелізумаб + наб-паклітаксел + цисплатин) вона склала 28,0%; у групі В (камрелізумаб + паклітаксел + цисплатин) – 15,4%; у групі С (паклітаксел + цисплатин) – лише 4,7%. Таким чином, у пацієнтів з резектабельним раком стравоходу камрелізумаб у неоад'ювантному режимі з хіміотерапією забезпечував вищу рCR і прийнятний профіль безпеки порівняно з лише неоад'ювантною хіміотерапією (Y. Li, abstr. LBA244).

Триває вивчення ролі імунотерапії при занедбаних процесах органів ШКТ. Після тривалого спостереження у дослідженні KEYNOTE-590 комбінація пембролізумабу з хіміотерапією у першій лінії при занедбаному раку стравоходу значно покращила виживаність порівняно з плацебо з хіміотерапією: 5-річна ЗВ становила 10,6 і 3,0% відповідно. Медіана виживаності без прогресування (ВБП) дорівнювала 6,3 та 5,8 місяця (BR 0,64; 95% ДІ 0,54-0,75). ВБП за 5 років становила 5,5 і 0% відповідно (M.A. Shah, abstr. 250).

У рандомізованому дослідженні SKYSCRAPER-08 комбінована імунотерапія атезоліумабом (анти-PD-L1) і тираголумабом (це порівняно нова група інгібіторів контрольних точок – анти-TIGIT) у першій лінії разом з хіміотерапією (паклітаксел і цисплатин) в азіатських пацієнтів із занедбаним плоскоклітинним раком стравоходу дала можливість досягти покращення медіани ВБП з 5,4 місяця у контрольній групі до 6,2 місяця у досліджуваній групі (BR 0,56), а також медіани ЗВ від 11,1 до 15,7 місяця (BR 0,7; C.-H. Hsu, abstr. 245).

Блокада судинного фактора росту (VEGF) у поєднанні з цитотоксичною хіміотерапією може змінювати мікрооточення пухлини і сприяти посиленню відповіді імунної системи на інгібування PD-L1. У великому рандомізованому дослідженні EMERALD-1 (616 пацієнтів) вивчали значення доповнення трансартеріальної хіміоемболізації (TACE) імунотерапією (дурвалумаб) з антиангіогенним засобом (бевацізумаб) у хворих на неоперабельну гепатоцелюлярну карциному, які підлягали емболізації. Медіана ВБП становила 15,0 місяця в досліджуваній групі проти 8,2 місяця при лише TACE (BR 0,77). Зауважимо, що додавання до TACE лише імунотерапії не забезпечило статистично значущого покращення медіани ВБП (R. Lencioni, abstr. LBA432).

У рандомізованому подвійному сліпому глобальному дослідженні II фази IMb151 (162 пацієнти) оцінювали подібний режим – комбінацію хіміотерапії (цисплатин і гемцитабін) з атезоліумабом ± бевацізумабом – у першій лінії лікування занедбаного раку жовчних проток. Оновлена медіана ВБП становила 8,35 проти 7,90 місяця на користь групи з бевацізумабом (BR 0,67; 95% ДІ 0,46-0,95). Але медіана ЗВ не відрізнялася – 14,9 проти 14,6 місяця (BR 0,97; 95% ДІ 0,64-1,47). Окремо відзначено, що висока експресія гена *VEGFA* була пов'язана з покращенням ВБП (BR 0,43; 95% ДІ 0,22-0,83) і ЗВ (BR 0,66; 95% ДІ 0,31-1,4) на користь комбінації з бевацізумабом (A.V. El-Khoueiry, abstr. 435).

Відзначимо коротко ще кілька важливих повідомлень, представлених на ASCO GI-2024.

У японському проспективному багатоцентровому дослідженні PEC-CC оцінювали дані перитонеальної цитології пацієнтів, яким проводили радикальну резекцію з приводу КРР II-III стадій. Із 1378 обстежених пацієнтів 49% мали II стадію, а 51% – III стадію. Позитивна цитологія була виявлена у 2,5% пацієнтів з II стадією та 5,2% з III стадією захворювання. У пацієнтів з II стадією перитонеальний рецидив виник у 11,8% осіб із позитивним результатом цитологічного дослідження порівняно з 1,5% із негативним результатом. Пацієнти з позитивною цитологією мали нижчу 5-річну БРВ та ЗВ. У пацієнтів з III стадією перитонеальний рецидив виник у 10,8% осіб із позитивним результатом цитологічного дослідження проти 2,5% із негативним результатом. Не було різниці в БРВ або ЗВ у разі цитологічно позитивного та негативного статусу, тому що пацієнти з III стадією, ймовірно, отримували ад'ювантну хіміотерапію. Автори дійшли висновку, що позитивна перитонеальна цитологія при радикально оперованому КРР II стадії може бути новим фактором високого ризику і допомагати у виявленні пацієнтів, які є кандидатами на ад'ювантну хіміотерапію (H. Kobayashi, abstr. 11).

Результати дослідження III фази DOC GC, у якому додавали доцетаксел до дублетної схеми лікування фторурацилом або капєцитабіном і оксаліплатином у пацієнтів із занедбаним гастро-езофагеальним раком, ЗВ не покращилася. При середньому періоді спостереження 19,2 місяця медіана ЗВ становила 10,1 місяця у групі з доцетакселом та 8,9 місяця у групі без доцетакселу ( $p=0,70$ ). Не було статистичних відмінностей і у медіані ВБП – 7,1 проти 6,2 місяця ( $p=0,39$ ). Продовження хіміотерапії понад 6 місяців також не покращило виживаність в цій популяції (A. Ramaswamy, abstr. LBA248).

Передопераційна концентрація ctDNA корелює з розміром пухлини, але не було жодної кореляції між рівнем ctDNA та частотою рецидивів захворювання або смертності при внутрішньопечінковій холангіокарциномі. Ця інформація може пізніше стати основою для підходу в умовах неоад'ювантної терапії (W.J. Choi, abstr. 528).

У дослідженні III фази NETTER-2 пацієнти з нещодавно діагностованими високодиференційованими гастроентеропанкреатичними нейроендокринними пухлинами (NET) 2 або 3 ступеня були рандомізовані для лікування високою дозою октреотиду-LAR (60 мг) щомісяця або низькою дозою октреотиду-LAR (30 мг) щомісяця плюс лютецію-117 дотататом кожні 8 тижнів. Із 226 пацієнтів 54% мали первинні пухлини підшлункової залози, 65% – пухлини 2 ступеня, а середній індекс Ki-67 становив 17. Первинною кінцевою точкою була ВБП, яка значно покращилася при застосуванні лютецію-117 дотатату з низькими дозами октреотиду-LAR порівняно з високими дозами октреотиду-LAR (медіана 22,8 проти 8,5 місяця; BR 0,276;  $p<0,0001$ ). Частота відповіді також була значно вищою при застосуванні лютецію-117 дотатату порівняно з високою дозою октреотиду-LAR (43 проти 9%; BR 7,81;  $p<0,0001$ ). Таким чином, лютецію-117 дотатат, ймовірно, стане варіантом лікування першої лінії для гастроентеропанкреатичних NET 2 або 3 ступеня (S. Singh, abstr. LBA588).

\*\*\*

**В Україні у 2022 році зареєстровано 28 639 нових випадків раку органів ШКТ (26,3% від усіх злоякісних новоутворень) і 17 159 смерті від них (32,7% від усіх випадків смерті, спричинених злоякісними новоутвореннями). Сподіваємося, що результати, які повідомлялися на ASCO GI-2024, будуть корисними українським онкологам у їх нелегкій щоденній праці принаймні щодо зниження смертності від раку органів ШКТ.**

# Набута гемофілія А: від клінічної картини до персоналізованої гемостатичної терапії

**У статті розглядаються сучасні підходи до діагностики та лікування набутої гемофілії А (НГА) з акцентом на персоналізовану гемостатичну терапію з урахуванням індивідуальної варіабельності клінічної картини, тяжкості перебігу, активності інгібіторів і відповіді на лікування.**

НГА – рідкісне порушення згортання крові, що характеризується спонтанним розвитком нейтралізуючих аутоантитіл (інгібіторів) проти ендогенного фактора згортання крові VIII (FVIII). Ці аутоантитіла пригнічують активність FVIII, що призводить до клінічної картини, подібної до вродженої гемофілії А [1]. НГА переважно уражає людей похилого віку без істотної різниці в захворюваності між чоловіками та жінками. Однак зареєстровані поодинокі випадки захворювання у молодих жінок віком від 20 до 30 років, асоційовані з вагітністю та пологами [2-5].

Захворюваність на НГА в загальній популяції становить близько 1,5 на 1 млн осіб на рік [2]. НГА виникає переважно у дорослих, рідко – у дітей [3]. У двох найбільших серіях спостережень за пацієнтами з НГА середній вік хворих на момент встановлення діагнозу становив 78 і 74 роки відповідно, причому понад дві третини пацієнтів були старшими за 65 років [4,5]. Що стосується вагітності та пологів, то асоційована з ними НГА в основному виникає в післяпологовий період, від одного до чотирьох місяців, хоча задокументовані випадки і через рік після пологів.

## Клінічні прояви НГА

Клінічним визначенням НГА є раптовий і несподіваний початок кровотечі (спонтанної чи після інвазивної процедури) у людини, яка не має особистого або сімейного анамнезу кровотеч. Діагноз має бути підтверджений результатами лабораторного дослідження з початковим виявленням подовженого активованого часткового тромбопластинового часу (АЧТЧ), який не коригується після змішування рівних об'ємів плазми пацієнта і нормальної плазми (так званий тест на змішування, або мікс-тест) [6]. Оскільки дія аутоантитіла зазвичай залежить від часу та температури, відсутність корекції АЧТЧ має бути підтверджена тестом на змішування, проведеним як при кімнатній температурі, так і після двогодинної інкубації при 37 °С. Після виключення інших причин подовження АЧТЧ, таких як вовчаковий антикоагулянт, спадковий дефіцит фактора згортання крові, прийом гепарину або пероральних антикоагулянтів, діагноз НГА підтверджується низьким рівнем FVIII і, нарешті, виявленням аутоантитілу, кількісно визначених в одиницях Бетезда (БО) [6].

Клінічна картина НГА характеризується кровотечами різного ступеня тяжкості – від легких до загрозливих для життя. На відміну від вродженої гемофілії, фенотип кровотечі не пов'язаний з рівнем FVIII або титром інгібіторів, визначеним на момент встановлення діагнозу [7]. Найчастішими геморагічними проявами НГА є підшкірні крововиливи, часто дуже великі, м'язові гематоми по всьому тілу, кровотечі зі слизових оболонок (з носа, ясен, шлунково-кишкового та сечостатевого трактів), ретроперитонеальні кровотечі та тривалі кровотечі після малих і великих операцій [4, 5]. У Європейському реєстрі набутої гемофілії (EACH2) 474 (94,6%) з 501 пацієнта, включених до нього, мали кровотечу на момент встановлення діагнозу. У понад двох третин пацієнтів кровотечі розвинулися спонтанно, а в решті вони були вторинними – внаслідок травми, хірургічного втручання або пологів. Крім того, у 70,3% випадків кровотеча була класифікована як тяжка [8].

Доки інгібітори виявляються, навіть у низькому титрі, пацієнти перебувають під загрозою виникнення кровотеч у будь-який час і в будь-якій частині тіла. При цьому не існує критеріїв для прогнозування потенційної появи епізодів великих або навіть фатальних кровотеч [5]. З цієї причини обов'язково слід негайно розпочати специфічне лікування з метою елімінації інгібіторів за короткий час [9].

## Сучасні стратегії терапії НГА

Терапевтична стратегія при НГА базується на трьох напрямках: зупинити кровотечу, розпочати імуносупресивну терапію (ІСТ) з метою ерадикації інгібіторів та лікувати основну патологію (якщо вона виявлена). Швидко й адекватна стратегія лікування має вирішальне значення, оскільки її метою є контроль гострої кровотечі та ерадикація інгібіторів, що знижує ризик рецидиву кровотечі, який зберігається при наявності інгібіторів. Пацієнти з тяжкою кровотечею та значним зниженням рівня гемоглобіну потребують негайного гемостатичного втручання.

Згідно з оновленими міжнародними рекомендаціями з лікування НГА [9], препарати шунтувальної дії та замісна терапія рекомбінантним свинячим фактором VIII (rFVIII) показані як препарати першої лінії для лікування клінічно значущих кровотеч у пацієнтів з НГА, а також для профілактики у пацієнтів, яким проводяться інвазивні процедури (клас рекомендації 1B). Для лікування кровотеч у пацієнтів із вродженою та набутою гемофілією А широко застосовують препарати шунтувальної дії, а саме активовані концентрати протромбінового комплексу (АКПК), здатні долати інтерференцію інгібіторів на шляху коагуляції, індукуючи утворення тромбіну незалежно від наявності інгібіторів [10].

Ефективність АКПК висвітлена в кількох тематичних звітах і в ретроспективному дослідженні 34 пацієнтів, у 86% яких відбулася зупинка кровотечі [11]. У дослідженні EACH2 [10] ефективність АКПК, що використовувався як перша лінія лікування, була подібною до такої рекомбінантного активованого фактора VII (rFVIIa) – 93%. У нещодавньому італійському ретроспективному дослідженні, проведеному E. Zanoni та співавт. (2019) за участю 56 пацієнтів з НГА, АКПК, застосований як терапія першої лінії у 82% випадків у середній дозі 72,6±26,6 МО/кг, дав змогу зупинити 96,4% епізодів кровотеч з медіаною лікування вісім днів [12]. Крім того, антифібринолітичну терапію призначали в комбінації з АКПК при 40% пролікованих кровотеч, а також у пацієнтів із серцево-судинними захворюваннями. Таке комбіноване лікування було ефективним, порівняно нетривалим і добре переносилося без тромбоемболічних ускладнень [12]. Примітно, що АКПК також використовували як профілактику у пацієнтів з НГА і високою частотою кровотеч, що сприяло зменшенню кількості кровотеч на 50%; цей режим короткострокової профілактики застосовували після великих кровотеч протягом середнього періоду 12,7±5,7 днів із середньою дозою АКПК 54 МО/кг [13].

### Переваги АКПК:

- доведена ефективність при клінічних кровотечах у пацієнтів з НГА;
- легкодоступний препарат для лікування кровотеч, пов'язаних з НГА;
- можна використовувати навіть за відсутності спеціалізованої лабораторії.

Варіантом другої лінії лікування НГА є замісна терапія плазмовими або рекомбінантними концентратами людського FVIII, які ефективні лише за наявності низького титру інгібіторів (<5 БО/мл) [14]. Однак застосування цього методу лікування має певні обмеження та недоліки. У таблиці представлені терапевтичні засоби, доступні для лікування кровотеч при НГА.

Після діагностики НГА, незалежно від наявності активної кровотечі, дуже важливо розпочати ІСТ, щоб забезпечити ремісію захворювання за короткий час, враховуючи збереження ризику кровотечі до виявлення інгібіторів. Основні стратегії ІСТ при НГА включають застосування кортикостероїдів окремо або в поєднанні з циклофосфамідом чи ритуксимабом. Вибір ІСТ залежить від індивідуальних характеристик пацієнта, таких як вік, коморбідні стани та тяжкість кровотеч.

Таблиця. Терапевтичні засоби, доступні для лікування кровотеч у пацієнтів з НГА	
Терапія першої лінії	Рекомендоване дозування
АКПК	50-100 МО/кг маси тіла через кожні 8-12 годин до досягнення гемостазу, потім за потреби через довші інтервали Максимальна доза 200 МО/кг щодня
rFVIIa	90-120 мкг/кг через кожні 2-3 години до досягнення гемостазу, потім за потреби через довші інтервали
rpFVIII	200 МО/кг як початкова доза, наступні дози залежно від клінічної відповіді, рівня FVIII та типу або тяжкості кровотечі; як правило, інфузії через кожні 4-12 годин
<b>Терапія другої лінії</b>	
Отриманий із плазми або рекомбінантний FVIII	Варіює залежно від тяжкості кровотечі, титру інгібіторів, способів інфузії (болусна або безперервна)

Клінічна картина дебюту захворювання, тяжкість перебігу, активність інгібіторів та ефективність гемостатичної терапії є індивідуальними для кожного пацієнта з НГА. Ця варіабельність клінічних проявів і відповіді на лікування підкреслює важливість розбору клінічних випадків НГА як інструменту для покращення розуміння цього гетерогенного розладу. Презентуємо два клінічні випадки НГА у пацієнтів із супутніми захворюваннями.

## Клінічний випадок 1

Пацієнт, 69 років, в анамнезі – виразковий коліт і рак передміхурової залози. Був госпіталізований з приводу розвитку гематоми правої ділянки шиї після встановлення каві-фільтра нижньої порожнистої вени. При госпіталізації виявлено набряк однієї нижньої кінцівки, запідозрено тромбоз глибоких вен. Через високий ризик шлунково-кишкової кровотечі оптимальним було визнано встановлення внутрішньовенного каві-фільтра. Наступного ранку у пацієнта виникла кровотеча з місця втручання на правій внутрішній яремній вені.

При вивченні анамнезу виявлено численні епізоди аномальних кровотеч протягом кількох років. Початкові дослідження коагуляції показали значно подовжений АЧТЧ при нормальному протромбіновому часі. Було виявлено глибоке зниження активності FVIII (<1%) та значно підвищений титр антитіл до FVIII (180 БО). Встановлено діагноз НГА.

Для лікування гострої кровотечі пацієнт отримував rFVIIa у дозі 90-120 мкг/кг через кожні 2 години, але кровотеча продовжувалася. Тому rFVIIa замінили на АКПК (FEIBA®) у дозі 100 МО/кг через кожні 8-12 годин. Крім того, для ерадикації інгібіторів FVIII пацієнт отримував комбіновану ІСТ преднізолоном, циклофосфамідом і ритуксимабом. Комбінація rFVIIa та АКПК допомогла зупинити кровотечу на 4-й день госпіталізації. Титри антитіл до FVIII контролювалися протягом усього часу госпіталізації і залишалися підвищеними, незважаючи на клінічне покращення. Комбіновану терапію продовжували загалом 19 днів. rFVIIa відмінили через 2 тижні після госпіталізації за ознаками зниження титру антитіл (38 БО), а введення АКПК продовжили ще на 2 тижні після цього (титр на момент відміни 20 БО).

## Клінічний випадок 2

Пацієнт, 72 роки, з ожирінням, гіпертонією та хронічною хворобою нирок. Був госпіталізований з приводу появи великих підшкірних гематом (двомісячної давності). Стан погіршився після призначення кортикостероїдами (преднізолоном 30 мг на добу), яку він приймав з приводу омалгії. Після венеклізису на лівій верхній кінцівці утворилася велика травматична гематома з парестезією.

Лабораторні дослідження показали ізольоване подовження АЧТЧ до 4,13 (норма 0,8-1,2) при нормальному протромбіновому часі, нормальній кількості тромбоцитів і негативному рівні вовчакового антикоагулянту. Тест на змішування з нормальною плазмою не нормалізував АЧТЧ. Активність FVIII становила 0,8%, а титри інгібіторних аутоантитіл проти FVIII >40 БО/мл, що дало змогу встановити діагноз НГА.

Для гемостатичної терапії застосовували транексамову кислоту та rFVIIa. Після 10 днів терапії rFVIIa відмінили з досягненням рівня гемоглобіну та клінічної стабільності. Однак через 48 годин довелося знову ввести rFVIIa через появу нової спонтанної гематоми та гемодинамічну нестабільність. Комп'ютерна томографія ділянки малого таза показала утворення поширеної гематоми в лівій сідничній ділянці.

На початку четвертого тижня rFVIIa був замінений на АКПК (FEIBA®), що забезпечило зупинку кровотечі. На сьомому тижні пацієнт був виписаний після досягнення клінічної стабільності та зниження титру інгібіторів FVIII до <2 БО/мл.

Таким чином, НГА є рідкісним, але потенційно небезпечним для життя аутоімунним розладом згортання крові, який вимагає своєчасної діагностики та правильного лікування для запобігання серйозним ускладненням. Сучасні стратегії терапії НГА базуються на комбінованому застосуванні гемостатичних (зокрема АКПК) та імуносупресивних засобів.

Список літератури знаходиться в редакції.

Підготувала **Анна Сочнева**



# ВІСНИК online

щомісячний дайджест  
для лікарів

Щомісяця ми збираємо найкращі (за читацьким рейтингом) матеріали з усіх наших друкованих видань — газет і журналів. Тепер ви можете швидко та легко знімати інформаційні «вершки».

Як? - Просто підпишіться на щомісячну розсилку «Вісник online» та читайте без обмежень!





# Дитяча онкологія й гематологія: командна робота для збереження майбутнього нації

За матеріалами IV науково-практичної конференції УкаДОГ

15-16 лютого відбулася IV науково-практична конференція Української асоціації дитячої онкології та гематології (УкаДОГ) з міжнародною участю. Захід був присвячений актуальним питанням діагностики та лікування онкологічних захворювань у дітей, а також перспективам розвитку спеціальності «Дитячий онколог/гематолог» в Україні та досвіду інших європейських країн. Програма конференції включала доповіді з питань незлоякісної гематології, лейкемій та лімфом, лабораторної діагностики, інфекційних ускладнень та інфекційного контролю, а також супровідної та паліативної терапії. Учасники мали можливість поділитися власним досвідом ведення дітей з онкологічними захворюваннями та обговорити нагальні питання галузі.



**Аркадій Аркадійович Водяник, національний фахівець Всесвітньої організації охорони здоров'я з антимікробної резистентності та профілактики інфекцій та інфекційного контролю** представив доповідь «Інфекційний контроль: що це та як це рятує життя імуносупресованих пацієнтів».

— Інфекції, пов'язані з наданням медичної допомоги (ІПНМД), є найпоширенішою несприятливою клінічною подією, що призводить до подовження тривалості перебування у лікарні, збільшення вартості лікування та смертності. Запобігти ІПНМД — пріоритетне завдання закладів охорони здоров'я та медичних працівників, які мають дотримуватися правил інфекційного контролю при наданні медичної допомоги. Тягар ІПНМД за опублікованими даними досліджень, проведених у країнах із високим рівнем доходу, становить 5-15% госпіталізованих пацієнтів, а в Європі поширеність ІПНМД у лікарняних закладах загального профілю коливається від 4,6 до 9,3%. Частота розвитку ІПНМД у різних відділеннях не однакова. До відділень із високим ризиком розвитку ІПНМД (10%) належать відділення хірургічного профілю, анестезіології, реанімації та інтенсивної терапії.

ІПНМД істотно знижують якість життя пацієнта, призводять до втрати репутації лікувальної установи. Як інструмент для вирішення цих клінічних проблем використовується система інфекційного контролю. Чому актуальні заходи з профілактики інфекцій та інфекційного контролю? Якщо розглядати причину смертності пацієнтів, яким була проведена трансплантація гемопоетичних стовбурових клітин, то в період від 30 днів до одного року основною причиною є інфекційні ускладнення та лише через 5 років — рецидив основного захворювання. Отже, необхідно впроваджувати профілактику інфекцій та інфекційний контроль для ефективного запобігання ІПНМД, підвищення якості та безпеки надання медичної допомоги в стаціонарах. Ключові компоненти профілактики інфекцій та інфекційного контролю базуються на забезпеченні закладу необхідними ресурсами (фінансування, персонал), створенні системи координації та планування, визначенні межі відповідальності усіх зацікавлених сторін.

Для розроблення детального плану дій необхідно спочатку оцінити стан інфекційного контролю у закладі. Найліпше робити це з допомогою спеціального тесту, розробленого ВООЗ. Він дає змогу оцінити наявні ресурси, з'ясувати сильні та слабкі сторони, визначити пріоритети. Слід проводити практичні тренінги фахівців із впровадження навичок і комплексу заходів із профілактики ІПНМД, зокрема асоційованих з використанням виробів медичного призначення, оцінювати рівень дотримання гігієни рук медичними працівниками, правил використання засобів індивідуального захисту, репроцесинг і поводження з медичними відходами, здійснювати аналіз під час рутинного епіднадзора.



Практики повторного оброблення медичного обладнання відрізняються в різних центрах трансплантації. Декілька закладів охорони здоров'я проводять повторну обробку медичного обладнання в центральних стерилізаційних відділеннях, які забезпечують можливість виконання рекомендованих алгоритмів. Однак деякі центральні стерилізаційні відділення потребують реконструкції та вдосконалення інфраструктури для покращення практик повторної обробки. Понад 30% центрів трансплантації проводять цю процедуру в невідповідних умовах, які не забезпечують

можливостей належного репроцесингу. Такий стан призводить до поширеності інфекцій в ділянці хірургічного втручання, що складають в Україні майже 34%, пневмоній ~26%, інфекцій сечових шляхів ~14%, системних тяжких інфекцій невизначеної етіології ~13%. Тому важливо, щоб стратегічні, політичні та освітні ініціативи продовжували зосереджуватися на лікуванні та контролі цих інфекцій. Для цього потрібно підвищувати спроможності Українського центру трансплантації МОЗ України шляхом залучення фахівців з профілактики інфекцій та інфекційного контролю на повний робочий день, забезпечувати щорічний збір і аналіз даних щодо ІПНМД, в тому числі інфекцій ділянки хірургічного втручання серед реципієнтів із використанням стандартних визначень випадків, згідно з рекомендаціями МОЗ, розробити критерії оцінки відповідності вимогам профілактики інфекцій та інфекційного контролю центрів, які подають заявку на отримання статусу центрів трансплантації, та щорічно оцінювати таку відповідність у наявних центрів. Необхідно також розробити перелік рекомендованих медичних обстежень і щеплень для реципієнтів, які перебувають у листі очікування, та проводити щонайменше щорічний аналіз дотримання рекомендацій, забезпечити належний репроцесинг медичного обладнання у центрах трансплантації за стандартами ISO 9001 та ISO 13485, забезпечити цілодобовий доступ центрів до послуг бактеріологічної лабораторії та наявність інфекціоніста в закладі в складі мультидисциплінарних команд. Важливим аспектом є розроблення переліку обов'язкових щеплень для персоналу, залученого до медичної допомоги під час послуг із трансплантації.



**Дмитро Ігоревич Марцинковський, лікар-психіатр Національної дитячої спеціалізованої лікарні «ОХМАТДИТ»** зосередив увагу на проблемі психологічного/психіатричного супроводу онкологічних пацієнтів.

— Рак — це тяжка хвороба, яка впливає на всі аспекти життя людини, що проявляється як на фізичному, так і на психологічному та соціальному рівнях. Такий сильний вплив ще більш виражений у дитини,

Продовження на стор. 34.



# Дитяча онкологія й гематологія: командна робота для збереження майбутнього нації

За матеріалами IV науково-практичної конференції УкаДОГ

Продовження. Початок на стор. 33.

особистість якої перебуває на стадії становлення. Тяжка хвороба може докорінно змінити її поведінку, емоційну сферу, вольові якості, стиль комунікативної взаємодії, когнітивне сприймання. Нам важливо визначити, які саме зміни відбуваються, коли дитина стикається з такою складною хворобою, адже психічний стан пацієнта має значний вплив на її перебіг, результати лікування, можливе одужання та якість життя дитини в цілому.

Щодо поширеності психічних розладів у дітей з онкологічними захворюваннями виявлено, що депресія розвивається у близько 20% із них, тривожні розлади – в 14%. На момент встановлення діагнозу та початку лікування у пацієнта виникає емоційна шоківна реакція, що зовні проявляється тривогою, страхом, депресією або бажанням померти. Дітям не завжди повідомляють про їхній діагноз, проте відчуття, що з ними трапилося щось жахливе, доставлення їх у лікарню, де вони бачать інших дітей з різними стадіями раку та напружений психологічний стан близьких, можуть викликати у них шоківний стан.

У цей час дитина найбільше потребує емоційної та моральної підтримки як близьких, так і фахівців. Вони мають дати дитині надію на одужання, звернувши її увагу на значимість для результатів лікування психологічної установки, що залежить від її самої. Також важливим є збереження в сім'ї нормального психологічного стану та раціонального реагування на хворобу. Під час терапії дитина потребує підтримки сім'ї та найближчого оточення. Для дітей шкільного віку важливим є здобуття освіти. Адже перебуваючи довгий час у медичному закладі, дитина потерпає, що після повернення до школи не зможе наздогнати однолітків. Тому навчання може підтримувати дитину, давати їй надію на покращення стану й одужання. Основними потребами онкохворої дитини є емоційна підтримка, спілкування, навчання, оптимізація психоемоційного стану через ігри, сміхотерапію, залучення до різних видів цікавої та корисної діяльності.

Після закінчення лікування зберігаються його фізичні/когнітивні наслідки, страх рецидиву, труднощі взаємодії з сім'єю й однолітками, хвилювання за майбутнє. У разі тяжкого перебігу хвороби і можливої смерті онкохворої дитини потребує включення до процесів, через які може самореалізуватися.

Розглядаючи вплив психічних розладів на якість життя дітей та їхніх батьків, слід зауважити, що вони призводять до високого ступеня соматичних порушень, які супроводжуються різними побічними ефектами від отримуваної терапії. Роль батьків у догляді та лікуванні онкохворих дітей зосереджена на допомозі з адаптацією, контролі за гігієною та харчуванням. Регуляція емоцій та поведінки є своєрідним буфером між зовнішніми стресовими факторами та емоційним станом дитини. Зрештою участь у терапевтичних процедурах і контроль за больовими відчуттями допомагають дитині зменшити їх фізичне та емоційне навантаження. Тривожні розлади та депресія у батьків онкохворих дітей можуть сприяти підвищенню їх інтенсивності у дитини та впливають на її емоційний стан під час перебування вдома або при болісних процедурах.

Для покращення якості життя онкохворих дітей сьогодні слід дотримуватися 4 базових принципів, що ґрунтуються на доказовій медицині:

- рутинний скринінг дітей та їхніх родин щодо психосоціальних потреб під час лікування та після його завершення;
- пацієнти з високим ризиком мають проходити регулярний нейропсихологічний моніторинг;
- діти/дорослі та їх родини повинні мати доступ до психосоціальних заходів, включаючи психологічне втручання при інвазивних медичних процедурах і за потреби – психіатричну допомогу;
- при необхідності діти/дорослі та їх сім'ї мають отримувати відповідну паліативну підтримку/допомогу, включаючи підтримку у зв'язку з важкою втратою/смертю.

Отже, подальші напрями розвитку психосоціальної підтримки онкологічних пацієнтів передбачають інтеграцію онкологічних, соціальних і психіатричних сервісів, активне впровадження скринінгових методик, розвиток консультативної психіатрії та психоонкології, тренінги спеціалістів когнітивно-поведінкової терапії.



Про психологічну мультиравму у дітей з онкологічними захворюваннями під час війни розповіла психолог **Благодійного фонду «Запорука», консультант з позитивної психотерапії, онкопсихолог Лілія Вікторівна Сіроха.**

– Благодійний фонд «Запорука» заснований у 2008 році та допомагає українцям долати життєві виклики під час лікування та в інші скрутні моменти. Його діяльність базується на принципах людяності, чесності й ефективності та скерована на підсилення лікарень, турботу про родини, підтримку громад і громадських організацій, лікування травм від війни. З 2022 року, у зв'язку з новими викликами війни, фонд розширив свою підтримку й надав допомогу 14 лікарням та 733 пацієнтам. У 2023 році спеціалісти психосоціальної турботи фонду надали 4977 консультацій онкохворим дітям та їхнім батькам, а також 88 консультацій медперсоналу в лікарнях Києва та Львова.

Воєнні дії призводять до переривання або унеможливлення ефективного лікування онкологічних пацієнтів і наражають їх на додаткові ризики та стрес. Діти, які зазнали психічної травматизації, характеризуються тяжкою афективною нестабільністю, що є підставою для діагностування у них поведінкових і афективних (тривожного, депресивного, біполярного) розладів, розладів з дефіцитом уваги/гіперактивністю. В однієї дитини одночасно можуть відзначатися діагностичні критерії декількох розладів. У різні періоди життя такі діти можуть мати різні діагнози, проте їх об'єднує спільне порушення розвитку, що можна класифікувати як травматичний розвиток. Як наслідок – це може погіршувати лікування.



Діти належать до групи ризику, оскільки потребують додаткової підтримки через свій вік і стан здоров'я. Їхня реакція залежить від чинників, які впливають на психологічну травму. Вони включають вік дитини, характер і складності події, попередній досвід стресових ситуацій, стан фізичного здоров'я та психологічної підтримки від оточуючих. Травматична подія, зокрема онкологічна хвороба, має широкий спектр можливого впливу на організм і психіку дитини/родини, загалом вона призводить до зміни звичного способу життя. Війна в країні – це масштабна травма, що впливає на психоемоційний стан хворої дитини та її родини. Тому мультидисциплінарна команда допомагає забезпечити комплексний підхід, оптимізацію лікування, ширший спектр діагностики та якісну координацію догляду й підтримки пацієнта і його родини. Додаткові навчання та дослідження дають змогу врахувати більшість потреб у лікуванні онкологічних пацієнтів. Враховуючи типи реагування на травматичну подію, наш досвід роботи з онкохворими дітьми в умовах війни, підкреслюємо критичну необхідність інтегрованого та комплексного підходу до лікування. Це означає не лише спеціалізоване лікування хвороби, а й роботу з психологічними оцінками набутих травм.

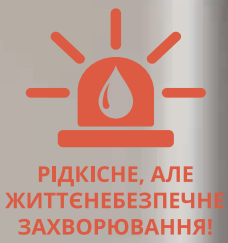
Створення мультидисциплінарної команди, що включає медичних спеціалістів, психологів, соціальних працівників та інших фахівців, та її злагоджена робота забезпечують умови для більш повноцінного та ефективного лікування. Лише об'єднавши зусилля, можна розробити ефективніші стратегії лікування та підтримки, що відповідають проблемам онкопацієнтів-дітей в умовах сучасних викликів.

У рамках конференції також було реалізовано грантову сесію, де учасники мали змогу стати призерами тревел-гранту. Дванадцять обраних спікерів різних спеціальностей з чотирьох міст України представили свої доповіді. Переможцями стали **Максим Гуцалюк, цитоморфолог референс-лабораторії з діагностики онкогематологічних захворювань НДСЛ «ОХМАТДИТ» (Київ); Олександр Калінчук, дитячий хірург, онколог Лікарні Святого Миколая (Львів); Аліна Облап, лікарка – гематологиня дитячого Клінічного центру онкології, гематології, трансплантології та паліативної допомоги (Черкаси).**

IV Конференція УкаДОГ стала важливим майданчиком для обміну знаннями та досвідом між фахівцями у галузі дитячої онкології, що сприятиме подальшому розвитку цієї спеціальності в Україні та покращенню якості надання медичної допомоги дітям з онкологічними захворюваннями.

Підготувала **Валентина Момот**





РІДКІСНЕ, АЛЕ  
ЖИТТЕНЕБЕЗПЕЧНЕ  
ЗАХВОРЮВАННЯ!

АНОМАЛЬНА КРОВОТЕЧА?  
НЕ ЗВОЛІКАЙТЕ!  
НАПРАВТЕ ДО ГЕМАТОЛОГА!

**ВПІЗНАЙТЕ СИМПТОМИ —  
ВРЯТУЙТЕ ЖИТТЯ!<sup>1-4</sup>**

## Набута гемофілія А

### ПОСИЛАННЯ:

1. Tiede A., et al. International recommendations on the diagnosis and treatment of acquired hemophilia A. *Haematologica* 2020, Vol. 105(7): 1791–1801.
2. Escobar M.A., Dyer C.B. *J Gerontol Geriatr.* 2019; 67: 141–153.
3. Coppola A., et al. *Semin Thromb Hemost.* 2012; 38: 433–446.
4. Baudo F., et al. *Blood.* 2012; 120(1): 39–46.

БІЛЬШЕ ІНФОРМАЦІЇ НА САЙТІ:



# Health-ua.com

СПЕЦІАЛІЗОВАНИЙ МЕДИЧНИЙ ПОРТАЛ

Електронні версії усіх друкованих видань  
Видавничого дому «Здоров'я України»  
на одному сайті!

Ми у соцмережах:



@MedicnaGazetaZdorovaUkraini



t.me/HealthUAcom



@healthUAcom

